



ТАРТУСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

В.П. САЛУПЕРЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПРЕДРАКОВОЙ СУЩНОСТИ БОЛЕЗНЕЙ ЖЕЛУДКА

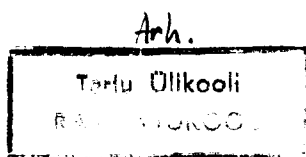
Допущено Государственным комитетом Эстонской ССР по народному образованию в качестве учебного пособия для студентов медицинского факультета.

Тарту 1990

Утверждено на заседании совета медицинского факультета ТУ
13 июня 1989 года.

Рецензировано К. Суйя, Х. Реммель

INSTITUTUS



10934

Велло С а л у п е р е
КЛИНИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПРЕДРАКОВОЙ СУЩНОСТИ БОЛЕЗНЕЙ ЖЕЛУДКА
Учебное пособие для студентов медицинского факультета
на русском языке.
Тартуский университет.
ЭССР, 202400, г. Тарту, ул. Ыликооли, 18.
Ответственный редактор Ю. Лепп.
Корректор Н. Стороженко.
Подписано к печати 15.11.1989.
Формат 60х84/16.
Бумага писчая.
Машинопись. Ротапринт.
Условно-печатных листов 3,02.
Учетно-издательских листов 3,18 Печатных листов 3,25.
Тираж 1000.
Заказ № 792.
Цена 10 коп.
Типография ТУ, ЭССР, 202400, г. Тарту, ул. Тийги, 78.

1. ЧАСТОТА И ДОСТОВЕРНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЖЕЛУДКА

Рак желудка по-прежнему относится к числу весьма распространенных злокачественных опухолей человека. Так, например, заболеваемость раком желудка в 1979 г., по данным Н.П. Напалкова и соавт. (1981), в СССР была 37,6 на 100 000 населения. В абсолютных цифрах в 1979 г. впервые диагностированы 98 875 случаев рака желудка, тогда как в том же году умерли 91 200 больных той же раковой опухолью. Эстонская ССР, по данным тех же авторов, занимает в этой области одно из досадных первых мест по Советскому Союзу (РСФСР - 46,5; ЭССР - 42,7; БССР - 42,0). Вопреки ожиданию эти цифры превышают даже данные по Японии, например, в 1975 г. - 29,6 случаев рака желудка на 100 000 населения, - хотя Япония издавна считается страной с особенно высоким риском рака желудка (K. Kawai, 1978).

Только что приведенные факты говорят сами за себя. Если при этом также учесть, что распознанные опухоли нередко следует отнести к числу далеко зашедших, имеющих плохой прогноз, то отсюда, безусловно, ясно значение достоверной и в то же время как можно более ранней диагностики рака желудка.

Разумеется, что это породит следующий правомерный вопрос - позволяет ли имеющийся в распоряжении врача диагностический инструментарий распознавать рак желудка с желаемой достоверностью и в достаточной ранней стадии развития? На этот вопрос следует ответить утвердительно. Современная эндоскопическая аппаратура, в частности эндоскопы Olympus GIF-Q20, -PQ20, -XQ20 и K10, дает полное основание сказать, что если больной раком желудка обратится к врачу и у него проведут эндоскопическое исследование с направленной биопсией и цитодиагностикой, то рак практически у всех больных будет распознан. Правильность такой диагностики очень высокая - от 97 % (M. Siurala и соавт., 1974) до 100 % (K. Kawai, 1978).

Однако все приведенное здесь еще не позволяет считать проблему диагностики рака желудка решенной. Здесь несколько причин. Как было нами уже неоднократно сказано, к сожалению, многие опухоли, хотя выявлены с большой точностью, по размерам большие и по характеру роста

нередко имеют все признаки инвазивности. Их прогноз часто неблагоприятный. С другой стороны, если рак желудка, благодаря биопсии и цитодиагностике, может быть диагностирован в ранней стадии, не является ли это выходом из сложившегося положения? Это тем более важно, что 5-летняя послеоперационная выживаемость больных ранним раком желудка превышает 90 % (92,5 %, по S. Kobayashi и соавт., 1970).

К сожалению, количество распознанных случаев раннего рака невелико. Ранний рак желудка — пока еще диагноз из категории случайных находок, так как по клинической, рентгенологической и эндоскопической характеристике ранний рак практически не отличается от ряда доброкачественных заболеваний желудка, в частности, язвы желудка. Так, например, O. Stadelman и соавт. (1973) нашли ранний рак в 11,3 % случаев из всех больных раком желудка, Л.И. Аруин и соавт. (1974) — в 5,7 %, F. Goldstein и соавт. (1983) — в 8,5 %. По сводным данным европейских авторов, из числа эндоскопически диагностированных 39 953 случаев рака желудка в ранней стадии рак был найден только у 2475 (6,2 %) больных (G. Miller и соавт., 1979). С апреля 1970 по сентябрь 1984 гг. нами (Т.Х. Кутсар и В.П. Салупере, 1985) получены приблизительно такие же результаты. Из числа 14 200 эндоскопий верхнего отдела пищеварительного канала рак желудка был обнаружен в 502 случаях (3,5 % общего числа эндоскопий). Во время гастроскопии и после осмотра биопсионных препаратов в 28 случаях предполагалось наличие раннего рака желудка. Однако по данным операции рак оказался действительно ранним (т.е. ограничивался слизистой и подслизистой оболочкой) у 20 больных, что составляет 4 % всех случаев рака желудка.

Следовательно, проблема диагностики рака желудка, в особенности на ранней стадии развития, не может быть пока решена успешным применением современного диагностического инструментария, ибо больные раком желудка своевременно не обращаются к врачу и не проходят соответствующих исследований. Поэтому возникает вопрос: коль скоро диагностические возможности эндоскопии высокие, возможно ли обследование больших контингентов людей? Помимо всего прочего, медицина здесь сталкивается со стоимостью распознавания рака желудка.

2. СТОИМОСТЬ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЖЕЛУДКА

Медицина никогда не может быть действительно бесплатной. Это иллюзия. Вся система здравоохранения существует и развивается за счет средств, полученных в результате работы как общества в целом, так и каждого

отдельного человека. То, что человек не платит за медицинские услуги, означает лишь, что он получает эти диагностические и лечебные процедуры за счет долга общества за его труд. Однако в то же время сама медицина с каждым годом становится все дороже. Это само собой разумеется, ибо аппаратура и прочие средства все сложнее, а следовательно, дороже.

В этом контексте не является исключением и диагностика рака желудка. Уже сама диагностическая процедура стоит немало денег. А если учесть, что в связи с тем, что клинические и прочие признаки рака желудка малоспецифичны, то для распознавания одного случая рака невольно приходится тщательно обследовать немалое количество людей, которых объединяет какой-нибудь неспецифический признак, например, возраст свыше 40 лет, наличие атрофического гастрита и др. Поэтому суммарно один случай рака желудка стоит довольно много.

Хотя данные литературы по этому вопросу весьма скудны, все-таки некоторые наиболее наглядные из них следует со всей серьезностью учитывать. Так, например, M. Crespi и соавт. (1977) вычисляли стоимость одного распознанного случая рака желудка в течение 10-летнего периода динамического исследования при условии первоначальной селекции 12 500 лиц за год. Эта стоимость определяется авторами в размере 10 000 долларов. Более того, по расчетам K. Kawai (1978) для диагностики одного случая рака желудка при исследовании населения свыше 40-летнего возраста было затрачено 16 433 доллара, а при исследовании людей определенных профессий еще больше - 38 913 долларов.

Подобные данные явно заставляют искать другие пути выхода из сложившегося положения, в том числе поднимают закономерный вопрос - не найдется ли простой, дешевый и в то же время информативный тест вылавливания людей для исследования у них наличия рака желудка?

3. РОЛЬ ТЕСТОВ ВЫЛАВЛИВАНИЯ (СКРИНИНГ-ТЕСТОВ) ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЖЕЛУДКА

Тест вылавливания (screening-test) какого-нибудь патологического состояния, в частности рака желудка, естественно, должен быть простым по технике выполнения, дешевым и легко переносимым обследуемым человеком. Для идеального теста не характерны ложно-отрицательные результаты, а ложно-положительные могут наблюдаться редко.

Для диагностики рака желудка были испробованы да

и используются по сей день многие тесты. Однако среди них, к сожалению, нет такого, который соответствовал бы всем требованиям теста выявления рака желудка. Некоторые из них, в частности определение уропепсина и проведение ацидотеста, недостаточно точны, ибо позволяют ориентировочно установить только секреторный потенциал желудка. Поэтому выбор людей на такой основе не помогает ограничивать контингент людей, требующих дальнейшего трудоемкого исследования. Другие же тесты, наряду с некоторой ориентировочностью, иной раз трудоемки в том смысле, что требуют специально оснащенной лаборатории. Сюда можно отнести, например, определение активности молочнокислых дегидрогеназ и бетаглюкуронидаз желудочного сока, раково-эмбрионального и сульфоглюкопротеинового антигена. Определение же скрытой крови в кале не отличается необходимой специфичностью, ибо оно бывает положительным в случаях любого кровотечения из пищеварительного канала.

Ради иллюстрации только что высказанного положения следует привести результаты применения нами и сотрудниками некоторых тестов, относимых иногда к числу тестов выявления рака желудка.

Беззондовый метод определения кислотности желудка с помощью ионообменной смолы - легко осуществимый тест, который достаточно хорошо переносится обследуемыми людьми и притом является недорогим методом исследования. Однако, с другой стороны, он характеризуется отсутствием необходимой точности для выявления непосредственно признаков рака желудка. Так, например, ацидотест как один из распространенных беззондовых методов позволяет определить только ориентировочный уровень кислотности желудка (анацидность, гипацидность, нормацидность или гиперацидность). К сожалению, по этой же причине его ценность не увеличивается, если возбуждатель-кофеин заменить более подходящим гистамином (У. Вальдя, 1979). Ориентировочное определение кислотности желудка в лучшем случае позволяет отобрать контингент больных для дальнейшего более трудоемкого исследования на хронический гастрит, что однако еще далеко от истинного выявления не только больных раком желудка, но и людей, находящихся в зоне риска рака желудка.

В виде иного примера приведем наш опыт с раково-эмбриональным антигеном (РЭА) - иммунологическим маркером, который может быть выявлен в крови многих больных раком толстой кишки и желудка, в частности, если рак имеет явный инвазивный рост и метастазы в печени (D.L.J. Freed и G. Taylor, 1972; J.R. Groover и A.I. Rogers, 1973; P. Bertin, 1974; P. Gold и соавт., 1978; N. Zamcheck, 1978).

Обследованы 209 лиц (В.П. Салупере и соавт., 1980; Э.Э. Пеэтс и соавт., 1985). Среди них насчитывалось 86

больных хроническим гастритом (из них 49 женщин, средний возраст 50,2 лет), 82 больных язвой желудка (24; 52,8), 8 больных полипозом желудка (3; 50, 7), 15 больных пернициозной анемией (7; 70,5) и 18 здоровых лиц (14; 48,1). Контрольную группу с повышенным уровнем РЭА с целью сопоставления степени среднего содержания РЭА составили больные раком желудка и толстой кишки, 21 и 20 человек соответственно.

Диагнозы больным с заболеваниями органов пищеварения были поставлены на основании гастроскопии и множественной прицельной биопсии (из антрума, тела желудка, краев язвы и язвенного рубца). Пернициозную анемию диагностировали при наличии мегалобластического кроветворения, частично на основании положительного теста Шиллинга.

Уровень РЭА в сыворотке крови обследованных лиц определяли радиоиммунологическим методом, используя для этого набор фирмы "CIS" (норма до 10 нг/мл).

Полученные результаты показывают, что у 32 из 209 обследованных лиц наблюдался повышенный уровень РЭА в сыворотке крови: при хроническом гастрите у 11 больных из 86, при язве желудка у 14 больных из 82, у 2 из 8 больных при полипозе желудка, у 4 из 15 больных при пернициозной анемии и в контрольной группе у одного лица из 18. Если сравнить эти группы между собой, то достоверной разницы в частоте лиц с повышенным уровнем РЭА в обследованных группах не отмечается ($p > 0,05$).

Средний уровень РЭА во всех группах был ниже 10 нг/мл: при хроническом гастрите - $5,7 \pm 4,3$ нг/мл, при язве желудка - $5,9 \pm 5,3$, при полипозе желудка - $5,5 \pm 6,5$, при пернициозной анемии - $7,9 \pm 10$ и в контрольной группе - $3,2 \pm 3,1$ нг/мл. И здесь между группами мы не наблюдали достоверной разницы ($p > 0,05$).

Как и следовало ожидать, у больных раком желудка и толстой кишки число случаев с повышенным уровнем РЭА было достоверно большим по сравнению с другими обследованными группами людей ($p < 0,05$). Также и среднее содержание РЭА в этих группах являлось существенно высоким ($p < 0,05$), при раке желудка - 108 и толстой кишки - 71 нг/мл соответственно.

Таким образом, из полученных нами результатов следует, что у лиц с болезнями желудка в некоторых случаях наблюдается повышение в крови уровня РЭА, однако это повышение в большинстве случаев носит умеренный характер (в среднем в пределах 10 - 20 нг/мл). Кроме того, по достоверным клиническим критериям, в момент исследования эти болезни протекали как доброкачественные.

По-видимому, слабopоложительным реакциям на РЭА, особенно при использовании чувствительного радиоиммунологического метода определения, не следует придавать

слишком большого диагностического значения, ибо такие заболевания, как панкреатит, цирроз печени, язвенный колит и др. также могут вызывать незначительное повышение уровня РЭА (J.T. Galambos, 1973; J.R. Groover и A.J. Rogers, 1973; S.K. Khoo и соавт., 1973; I.R. MacKay, 1978; N. Zamcheck, 1978). Кроме того, уровень РЭА может зависеть от различных других факторов, как, например, от функционального состояния печени (N. Zamcheck и M.Z. Kupchik, 1976). Умеренное повышение уровня РЭА наблюдается также у совершенно здоровых людей, особенно у курящих (N. Zamcheck и M.Z. Kupchik, 1976; D.M. Goldenberg и соавт., 1981).

В литературе существуют данные, что эмбриональные антигены более выражены в связи с углублением поражения слизистой оболочки желудка (T. Wada и соавт., 1981; J.R. Jass и J. Strudley, 1983; P.J. Higgins и соавт., 1984). Исходя из этого, мы сопоставили уровень РЭА при различных морфологических типах хронического гастрита, при различной степени выраженности гастрита и в зависимости от наличия кишечной метаплазии (см. табл. 1).

Вопреки ожиданию, между группами, приведенными в таблице 1, не существует достоверной разницы как в количестве случаев с повышенным содержанием РЭА, так и в средних значениях уровня РЭА ($p > 0,05$).

В последнее время в литературе подчеркивается необходимость определения уровня РЭА у обследованных лиц в динамике (D.J.R. Laurence и соавт., 1972). С этой целью мы определяли значение РЭА у 9 больных язвой желудка с повышенным уровнем РЭА (рис. 1) по прошествии 5 лет. У всех них он оставался повышенным еще через 3 года, а через 5 лет - у 3 больных из 7. Среднее содержание РЭА колебалось от 10 до 20 нг/мл, и оно не зависело от фазы язвы. В моменты исследования все язвы были доброкачественными.

По-видимому, более длительное наблюдение за больными позволит ответить на вопрос, имеют ли эти больные повышенный риск к раковому перерождению.

Таким образом, подводя итог нашим исследованиям, следует сказать, что у 15 % лиц с так называемыми предраковыми заболеваниями желудка наблюдается умеренное повышение уровня РЭА в сыворотке крови. Это повышение, по-видимому, непосредственно не связано с патологическими процессами, имеющими место на уровне слизистой оболочки желудка у этих больных. Поэтому однократное умеренное повышение уровня РЭА в сыворотке крови у лиц с заболеваниями желудка не имеет существенного диагностического значения. Однако полностью не исключено, что лица с более постоянно повышенным уровнем РЭА подвержены риску малигнизации.

Т а б л и ц а 1

**Уровень раково-эмбрионального антигена при
различных типах хронического гастрита**

Характеристика хронического гастрита	РЭА > 10 нг/мл			Средний уровень РЭА (нг/мл)
	Число лиц с повышен- ным уров- нем РЭА	Общее число случаев	Процент случаев с повы- шенным уровнем РЭА	
<u>Типы гастрита</u>				
Антральный гастрит	-	10	0	2,3
Фундальный гастрит	2	30	6,7	3,4
Пангастрит	9	46	19,6	3,8
<u>Кишечная мета- плазия</u>				
Гастрит с кишеч- ной метаплазией	4	17	23,5	5,9
Гастрит без ки- шечной метапла- зии	7	69	10,1	5,6
<u>Тяжесть гастрита</u>				
Гастрит без атрофии	8	58	10,7	5,8
Атрофический гастрит	3	28	13,8	5,6

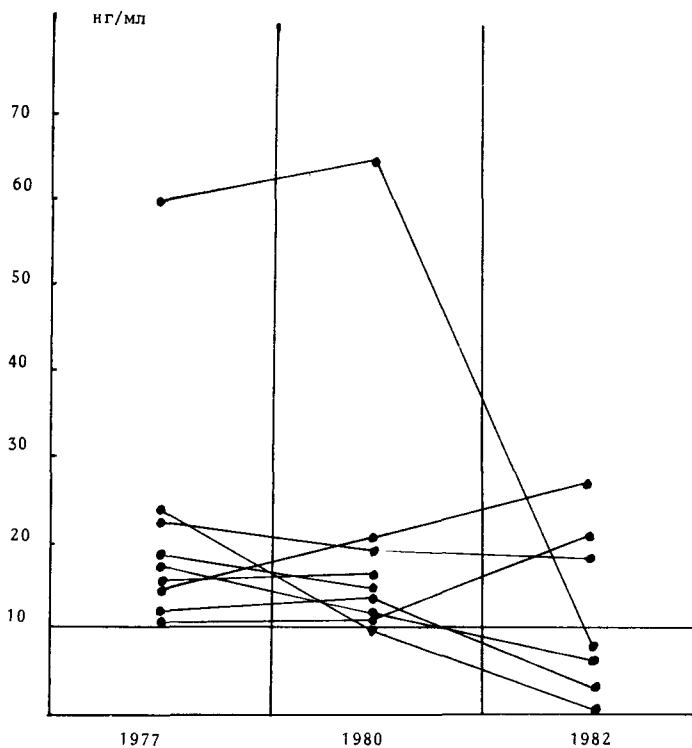


Рис. 1. Уровень раковоэмбрионального антигена в крови в динамике больных язвой желудка

Необходимо также подчеркнуть, что по различным причинам (сложность методики, малая информативность и пр.) так называемые тесты вылавливания рака желудка не имеют столь важного значения, чтобы с их помощью считать раннюю диагностику рака желудка решенной. Большая достоверность сложной инструментальной диагностики рака значительно теряет свое значение, если иметь в виду большие размеры найденных раковых опухолей и немалую стоимость распознавания каждого рака желудка среди определенных контингентов населения. Поэтому, естественно, возникает необходимость более точного определения контингентов обследования больных. В этом контексте мы сталкиваемся с проблемой так называемых предраковых заболеваний.

4. ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДКА

Выделение понятия предраковых заболеваний и самое тщательное исследование выявленных больных якобы является выходом из сложившегося положения недостаточной диагностики рака желудка. Разумеется, возникает вопрос: так ли это?

К предраковым заболеваниям в литературе весьма единодушно относят хронический атрофический гастрит, в том числе гастрит при пернициозной анемии и культе желудка, а также полипоз и язву желудка. Предраковыми принято считать эти болезни по той причине, что рак у этих людей возникает значительно чаще, чем в популяции в целом, что, однако, не означает непрямого ракового перерождения эпителия желудка у каждого из них. Так, например, многие исследователи к предраковым заболеваниям относят хронический атрофический гастрит с кишечной метаплазией, подчеркивая тем самым роль атипических железистых пролифератов в этом процессе (Е. Hafter, 1973; К. Elster, 1973; В.С. Morson и I.M.P. Dawson, 1974).

К настоящему времени накопилось уже немало убедительных данных наблюдения за этими группами больных, что позволяет убедиться в истинной частоте и закономерностях возникновения рака среди них. Но тем не менее в этом процессе еще много неясного. Поэтому при обсуждении вопроса о предраковых заболеваниях особо следует учитывать результаты как раз проспективных исследований, поскольку фоновое предраковое заболевание у этих больных авторами распознано наиболее четко и убедительно. Однако если первоначальное исследование проведено такими методами, которые не позволяют исключить рак уже в начале исследования, то само собой разумеется, что никому не

удается исключить факт существования рака во время конечного этапа исследования. В таких случаях невозможно судить об истинном проценте ракового перерождения среди обследованных больных. В качестве примера такой порочной практики следует привести использование рентгенологического метода в начале формирования группы больных язвой желудка для проспективного исследования. Метод не пригоден для исключения рака, поскольку изъязвленный ранний рак по рентгенологическим признакам не отличается от доброкачественной язвы желудка (В.П. Салупере и соавт., 1976).

4.1. Хронический гастрит как предраковое заболевание

4.1.1. Хронический атрофический (самостоятельный) гастрит

Неоспоримо, что хронический атрофический гастрит занимает центральное место среди предраковых заболеваний. Даже без особого преувеличения можно сказать, что практически все другие предраковые болезни так или иначе связаны с хроническим гастритом. Поэтому небезынтересно убедиться в фактах, позволяющих придать атрофическому гастриту такую роль. Однако, естественно, здесь мы можем учитывать только те работы, которые осуществлены достоверной методикой, что прежде всего подразумевает проведение как в начале исследования, так и в динамике множественной гастроскопической биопсии. К сожалению, этим требованиям отвечают в основном только работы последних лет.

I.R. Walker и соавт. (1971) нашли 4 случая рака желудка из 40 у больных самостоятельным атрофическим гастритом, соответственно через 9, 10, 18 и 21 год после установления у них атрофического гастрита.

R. Cheli и соавт. (1973) за период 11 - 18-летнего наблюдения могли определить 9 случаев рака желудка из 65 у умерших за этот период больных, которые в начале исследования имели признаки атрофического гастрита. Зато из 49 человек с нормальной слизистой оболочкой желудка или же с гастритом без атрофии рак желудка не был причиной смерти ни у одного больного.

В течение 17 - 20-летнего периода прослеживания M. Siurala и соавт. (1974) удалось диагностировать опухоли желудка только среди 116 больных атрофическим гастритом (10 случаев рака и 8 случаев полипоза), в то время как среди людей с нормальной слизистой оболочкой желудка и поверхностным гастритом такого осложнения не было найдено. Следует отметить, что один случай рака

желудка в последней группе из 261 человека был связан с переходом поверхностного гастрита в атрофический. Авторы заключают, что каждому случаю возникновения рака или полипа желудка, безусловно, предшествует атрофический гастрит, причем эта форма гастрита в целом, по их мнению, не является предопухолевым заболеванием. К этим данным М. Siirala и соавт. уместно добавить, что статистические вычисления этой же рабочей группы авторов (Р. Siironen и соавт., 1985) несомненно доказывают, что относительный риск рака желудка достоверно увеличен при выраженном атрофическом гастрите как ант-рума (в 18,1 раз), так и тела желудка (в 4,6 раз).

С только что приведенными данными принципиально согласуются результаты исследования с другого конца света. К. Kawai (1980) нашел 7 случаев рака желудка из числа 242 больных атрофическим гастритом (2,9 %), распознанных в течение 14-летнего периода проспективного исследования. Xu Cai-pu и Liu Wei-wen (1985) суммируют данные 15 медицинских учреждений Китая, касающиеся в общей сложности 448 случаев хронического гастрита. В динамике за период от 2 до 10 лет они смогли констатировать возникновение 9 случаев рака желудка, причем у 5 больных в сроки от 3 до 6,5 лет после первоначального исследования. Особенно часто - у 6 больных - рак был обнаружен у тех 112 пациентов, у которых одновременно имели место кишечная метаплазия и дисплазия эпителия. У 3 больных раком желудка в слизистой оболочке желудка была найдена только кишечная метаплазия.

Если принимать ахлоргидрию, выявленную с помощью максимального гистаминового теста, за эквивалент выраженного атрофического гастрита тела желудка, то, по данным J.N. Svendsen и соавт. (1986), в среднем за 8,4 лет после начального исследования рак желудка был диагностирован у 5 больных из 114. Это в 4 - 6 раз превышает ожидаемую частоту рака в популяции региона исследования.

На основании сопоставления гистоструктуры препаратов оперированного по поводу рака желудка и язвы двенадцатиперстной кишки Э.Л. Нейштадт и соавт. (1987) заключают, что атрофически-гиперпластический гастрит является одним из наиболее частых критериев риска рака желудка, поскольку эта форма гастрита выявляется при раке в 24,8 раз чаще, чем у больных контрольной группы. Но ради истины следует подчеркнуть, что операционные препараты, полученные у больных язвой двенадцатиперстной кишки, не отражают состояния слизистой оболочки у населения в целом. Поэтому раковый риск при этой форме гастрита, по сравнению с популяционным материалом, не должен быть столь велик.

И наконец работа, которая в некоторой мере относится также и к проблеме язвы желудка. Р.А. Testoni и соавт. (1987) подчеркивают роль метапластически перерожденной атрофической слизистой оболочки в возникновении рака среди больных хроническим гастритом. При этом авторы не обнаружили разницы между группами больных гастритом с сопутствующей язвой желудка (рак возник у 5 больных из 95, т.е. у 5,2 %) и без нее (у 7 больных из 116 т.е. у 4,2 %). Ни в одном случае рак не образовался из самой язвы. Поэтому Р.А. Testoni и соавт. обоснованно заключают, что язва желудка в таком сочетании является только сопутствующим феноменом, не оказывающим сколько-нибудь существенного влияния на злокачественный процесс.

Итак, атрофический гастрит, вне всякого сомнения, представляет собой предраковое заболевание, т.е. такую форму поражения слизистой оболочки желудка, при которой рак возникает чаще, нежели в популяции.

4.1.2. Хронический гастрит при пернициозной анемии

Пернициозная анемия представляет собой своеобразную модель аутоиммунного генетически обусловленного заболевания, при которой тесно сочетаются поражение органов кроветворения и пищеварения, в частности желудка. Хронический гастрит (точнее - атрофия слизистой оболочки тела желудка) является непременной составной частью патогенеза этого вида анемии. Такой так называемый гастрит типа А, или иммунологический гастрит, наряду с обязательным атрофическим поражением слизистой оболочки тела желудка характеризуется существенными диспластическими и метапластическими изменениями эпителия упомянутой области желудка (R.W. Stockbrügger и соавт., 1983).

По этой причине пернициозную анемию издавна считают предраковым заболеванием желудка, при котором рак желудка возникает нередко. Так, например, L. Elsborg и J. Mosbech (1979) описывают 2,2 % такого перерождения, а S. Eriksson и соавт. (1981) - 2,1 %. По данным L. Elsborg и J. Mosbech, у 19 из 877 больных раком желудка до возникновения рака уже была диагностирована пернициозная анемия. При этом частота пернициозной анемии в изучаемой популяции составляла 0,13 %. Следует подчеркнуть и тот факт, что в большинстве случаев рак при пернициозной анемии возник в теле желудка (у 12 больных из 19), т.е. в области преобладающих атрофических изменений эпителия желудка.

R.W. Stockbrügger и соавт. (1983) из числа 80 больных пернициозной анемией во время эндоскопии смогли обнаружить один случай рака желудка и 18 случаев полипоза. Помимо всего этого, у 33 больных в слизистой оболочке желудка имели место различного рода диспластические изменения, а у 78 - кишечная метаплазия.

Наряду с этими в новейшей литературе встречаются данные, согласно которым рак желудка при пернициозной анемии возникает еще более часто. O. Gregor и соавт. (1976) в среднем 15 лет наблюдали за 207 больными этой анемией и за этот период нашли 21 случай рака желудка (14,8 %). H.J. Nüesch и соавт. (1976) у 50 больных пернициозной анемией, которых они наблюдали в среднем 13,5 лет, диагностировали 7 случаев рака желудка. По их мнению, это превышает частоту рака желудка в популяции в целом в 10 раз.

К.П. Виллако (1985) подтверждает данные тех авторов, согласно которым у больных пернициозной анемией рак желудка распознают гораздо чаще, чем в популяции. Такие результаты получены автором при длительном наблюдении 174 больных пернициозной анемией. Из всех причин смерти больных этой группы рак желудка составил 21 %, что в 7 раз выше, чем среди населения вообще.

Таким образом, результаты исследования больных пернициозной анемией в динамике безусловно подтверждают, что это заболевание, благодаря диспластическим и метапластическим изменениям эпителия желудка, в частности в теле желудка, является предраковым заболеванием желудка. Формирование группы больных для исследования желудка в динамике не представляет особых затруднений, ибо этот вид анемии распознать довольно легко. Облегчает наблюдения за этим контингентом и тот факт, что само заболевание не столь частое.

4.1.3. Хронический гастрит культи желудка

Давно известно и убедительно доказано, что после резекции желудка, т.е. в результате удаления антрума, в оставшейся части желудка, как правило, возникает хронический гастрит (В.П. Салупере, 1963). Нередки атрофические формы гастрита культи желудка. Поэтому неудивителен постоянный интерес к изучению ракового перерождения эпителия стенки культи желудка, в частности, к частоте возникновения рака в этой области. Однако в связи с тем, что операция могла быть предпринята по поводу рака, то вполне правомерно считать раком культи желудка только те случаи, когда опухоль диагностируют

не раньше 5 лет после проведенной по поводу доброкачественной болезни операции (R. Pointer и соавт., 1988). В остальных случаях имеет место рецидив рака желудка.

За период 1971 - 1976 гг. в г. Тарту распознан 191 случай рака желудка, из них культи желудка у 16 больных (0,8 %).

L. Domellöf и K.-G. Janunger (1977) из оперированных в 1952 - 1966 гг. 676 больных могли в 1973 - 1977 гг. повторно обследовать 336 больных. Авторам удалось найти 14 случаев рака культи желудка (4 после операции по методу Бильрот I, 10 - Бильрот II).

S. Ewerth и соавт. (1978), обследуя повторно, через 23 - 27 лет после операции, 141 больного, могли выявить только 2 случая (0,8 %) рака культи желудка. Принимая во внимание данные литературы о 3,0 - 13,3 % частоте рака культи желудка, упомянутые авторы объясняют свой результат тем, что в Швеции частота рака желудка вообще уменьшается.

A. Viste и соавт. (1986) в проспективном исследовании за период 1970 - 1984 нашли 87 случаев рака культи желудка (2,2 %), в среднем через 28,4 лет (от 6 до 57 лет) после проведенной резекции желудка. Кроме того, они убедительно доказывают, что число случаев рака культи желудка увеличивается линейно с удлинением послеоперационного периода. Так, например, за послеоперационный период в 5 - 10 лет частота рака желудка уступала даже частоте рака в популяции (0,7 %), а через 40 - 45 лет после операции была уже в 7,3 раз выше. Поэтому A. Viste и соавт. рекомендуют начать регулярное наблюдение за этими больными через 15 лет после операции, разумеется, если нет особых показаний провести исследование уже раньше.

Обосновывающий последнюю рекомендацию факт следует считать весьма веским, ибо и другие авторы также выделяют его. В качестве примера можно указать на данные K. Dahm и K. DeHeer (1976), согласно которым рак культи желудка диагностируют в среднем через 23 года после операции, а по данным D.J. Ellis и соавт. (1979) - через 18,7 лет.

Таким образом, хронический гастрит культи желудка, который непременно должен возникнуть после правильно проведенной антрэктомии, безусловно, необходимо отнести к числу так называемых предраковых заболеваний желудка. Однако, имея ввиду сроки истинного нарастания опасности злокачественного перерождения эпителия желудка, этих людей следует, как правило, включать в группу наблюдения в динамике не раньше истечения 10-летнего срока после резекции желудка.

4.2. Полипоз желудка как предраковое заболевание

По сравнению с хроническим гастритом полипоз желудка относится к числу болезней с преимущественно очаговым характером поражения стенки желудка, хотя при этом не следует упускать из виду фоновое гастритическое изменение эпителия желудка вне полипов. Ради истины необходимо подчеркнуть также и тот факт, что доброкачественное экзофитное разрастание слизистой оболочки желудка, хотя и носит название полипоз, однако в действительности "полип" является только описательным понятием, так как, по существу, эпителиальные изменения либо гиперпластические (гиперпластические полипы), либо диспластические (аденоматозные полипы).

Что же касается тех работ, где первоначальная доброкачественность полипозных разрастаний неопровержимо доказана, то они убедительно свидетельствуют о нечастом злокачественном перерождении полипов. Однако, к сожалению, ко многим научным трудам следует в этом контексте относиться весьма критически, ибо не всегда можно утверждать, что опухоли, принятые за доброкачественные полипы, уже с момента их первоначального обнаружения не были полипообразными раковыми опухолями. Так, например, E. Nařju (1986) мог выявить 15 злокачественных опухолей у 170 больных доброкачественными полипами, среди которых в 90 % случаев обнаружены гиперпластические полипы. Но, к сожалению, диагноз рака у этих 15 больных был поставлен только через $12 \pm 1,9$ месяцев после первоначального обнаружения полипов, и - что еще более важно - у 8 больных злокачественные изменения были найдены уже при первом исследовании.

И наоборот, K. Уепо и соавт. (1976) в течение периода наблюдения от 6 месяцев до 11 лет ни в одном случае из 974 у больных полипозом не диагностировали перехода доброкачественной опухоли в рак желудка. Кроме того, эти же авторы в течение 3 - 4-летнего периода наблюдения смогли констатировать увеличение размеров полипа только у 14 из 1104 обследованных ими больных. На то, что полипы желудка в течение многих лет сохраняют свою величину, а также внешний вид, убедительно указывают F.M. Chang и соавт. (1974).

За 15-летний период K. Kawai и соавт. (1980) нашли возникновение рака только у одного из 110 больных полипозом желудка, что составляет только 0,9 %. В этой связи следует еще раз подчеркнуть, что понятие "полипоз" является только описательным. Имеются убедительные данные, что гиперпластические полипы практически не переходят в рак (K. Elster, 1974; P. Davaris и соавт., 1986).

Зато истинные аденомы, по данным этих же авторов, в некоторых случаях сохраняют возможность такого перехода. Но в то же время аденоматозные полипы встречаются относительно редко - по данным, например, L.M. Deppisch и V.T. Rona (1989), только в 8,6 % случаев.

Ф. Лахён (1984) нашел 31 случай рака у 357 больных полипозом желудка, т.е. в 8,7 % случаев. Рак в его материале достоверно чаще возникал в аденомах, нежели в других полипозных опухолях. Однако результаты Ф. Лахёна становятся менее убедительными, если учесть, что в 23 случаях из 31 рак был им выявлен уже во время первоначального исследования и что в 50 % случаев рак располагался в отдалении от полипов. Поэтому естественно, что число случаев с вероятной малигнизацией ограничивается лишь несколькими.

И, наконец, ради наглядности отсутствия прогрессирующего характера полипозного процесса желудка приведем для примера один случай полипоза, наблюдавшийся нами в динамике в течение 18 лет (1972 - 1989). Больной А.Э. по собственной инициативе, без какого-либо особого показания, подвергался эндоскопическому исследованию каждый год в возрасте от 60 до 78 лет. В общей сложности было проведено 20 эндоскопических исследований, притом во время каждой процедуры эндоскопическая картина сохраняла свой прежний вид (рис. 2).

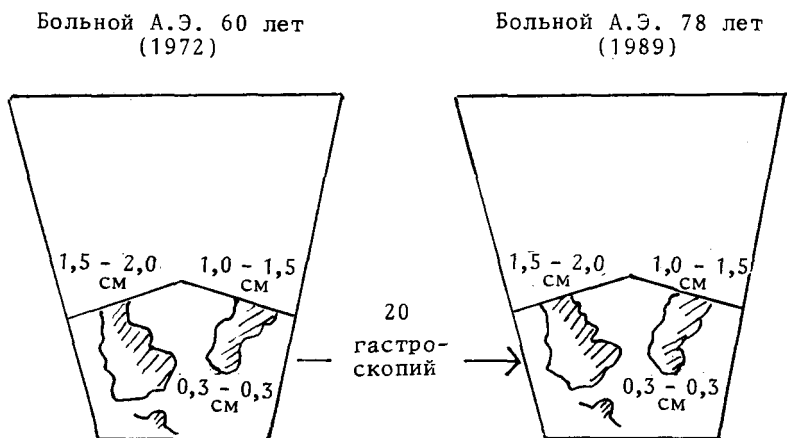


Рис. 2. Отсутствие изменений антрального полипоза у больного А.Э. в течение 18 лет (1972 - 1989)

Все три антральные полипы в течение 18 лет во время 20 гастроскопий оставались без изменений. Во время 11 гастроскопии были взяты пробные кусочки из полипов (в общей сложности 28 кусочков). Полипы всегда оказывались аденоматозными, без признаков злокачественного роста.

Таким образом, подытоживая имеющиеся данные, необходимо особо подчеркнуть небольшой потенциал озлокачествления полипов желудка вообще. По данным литературы, должна существовать очевидная разница, если иметь в виду гиперпластические и аденоматозные полипы, хотя, принимая во внимание проспективные наблюдения с хорошо доказанными инициальными исследованиями, при аденомах такой потенциал, по-видимому, также невелик. Проблема полипоза как предракового заболевания прежде всего заключается в том, что нередко во время начального исследования перед врачом-эндоскопистом встает вопрос: является ли обнаруженное очаговое разрастание доброкачественной опухолью или раком? Возникновение подобного вопроса не исключается также и доброкачественным внешним видом опухоли. Других методов диагностики для решения этой дилеммы, к сожалению, не существует. "Полипоз" практически всегда является неклиническим патологическим процессом, характеризующимся отсутствием клинических симптомов.

4.3. Язва желудка как предраковое заболевание

В практике весьма распространена точка зрения о том, что хроническая язва желудка относится к числу частых предраковых заболеваний желудка. Одной из причин такого мнения является то, что ряд ведущих клиницистов, например Е. Hafter (1973), и патологов, например К. Elster (1973), считают язву желудка предраком без особых ограничений. Кроме того, концепция частого озлокачествления язвы желудка берет свое начало с тех времен, когда еще не признавали понятия раннего рака желудка. Кусочки раковой ткани, полученные из краев внешне доброкачественной язвы или из язвенного рубца, всегда считали доказательством злокачественного перерождения язвы. Дооперационная диагностика из-за отсутствия эндоскопов на волоконной оптике и возможности взятия пробных кусочков под зрительным контролем в то время не была на нужном уровне. Нередко ограничивались рентгенологическим исследованием, что, однако, не является достоверным методом разграничения добро- и злокачественных язв. Поэтому, по обоснованному мнению Н.М. Spiro (1977), ранние работы с 10-процентной или большей малигнизацией доброкачественных язв просто не сле-

дует учитывать. В качестве примера можно привести данные К. Oota (1963), согласно которым в Японии хроническая язва предшествует раку желудка в 35 % случаев, или точку зрения M.J. Stewart (1955) о том, что 10 % доброкачественных язв переходит в рак желудка и что в 17,7 % случаев рак возникает из язвы.

Частое озлокачествление язв желудка нередко упоминается авторами, занимающимися специфическими контингентами больных, в частности, в системе онкологических учреждений. V. Rätsep (1976), например, указывает, что из 208 обследованных им и впоследствии оперированных больных язва оказалась злокачественной у 42 больных (20,2 %). Однако следует подчеркнуть, что такая язва в 22 случаях (57,8 %) у этого же автора находилась в антральной области желудка - в той части, где нередко изъязвления относятся либо к числу язвенного рака, либо к т.н. пилородуоденальной язве. Кроме того, в этих 22 случаях, как и у больных язвой тела желудка, у V. Rätsep, к сожалению, отсутствовали данные дооперационного исследования в динамике.

Весьма схожие вопросы возникают по работе Н.А. Меньшикова и Н.К. Матвеева (1983), согласно которой из 214 больных язвой привратника 20 больных имели "малигнизированную язву привратника". Также и в этой работе авторы заключают о процессе малигнизации на основании одномоментного гистологического исследования резекционных препаратов.

Н.П. Чернобровый и соавт. (1988) приводят 16,6 % -ую частоту малигнизации язв желудка, однако исходная доброкачественность язв в их материале достоверно не доказана, и о длительности т.н. доброкачественной язвы они судят ретроспективно, без убедительных гистологических доказательств.

С определенной критичностью нужно относиться к результатам тех, кто уже во время осмотра диагностирует язвенный рак желудка, как, например, R.A. Mountford и соавт. (1980) - у 37 из 265 обследованных больных с изъязвлениями желудка (14 %).

Чаще всего в литературе все-таки встречаются данные о том, что язва желудка якобы озлокачивается от 1 до 5 % случаев (B.A. Самсонов, 1966, 1975; R.W. Evans, 1966; Si-Chun Ming, 1974; B.C. Morson и I.M.P. Dawson, 1974). Будучи патологами, они опираются в своих выводах главным образом на гистологическое исследование операционных препаратов или же на материал вскрытий. У них принято считать язвы малигнизированными в том случае, когда в матриксе язвы одновременно имеют место признаки хронической язвы и рака желудка. Этими так называемыми критериями G. Hauser являются наряду с раковой тканью следующие признаки: склероз дна язвы, разрушение мышечного слоя на дне язвы, присоединение

мышечного слоя к мышечному слою слизистой в краях язвы, энтериты, эндофлебиты.

Однако такие морфологические признаки могут возникать также при раннем раке желудка, подвергшемся пептическому перевариванию и последующему зарубцеванию. Поэтому права Л.В. Пайкова (1982), когда отмечает, что "... даже совокупность всех клинических, анатомических и микроскопических данных не всегда дает возможность решить вопрос, что перед нами: малигнизированная язва или первично-язвенный рак". Поэтому, на наш взгляд, последнее слово в решении столь дискуссионного вопроса "малигнизации" ранее доброкачественных язв желудка принадлежит проспективным исследованиям, которые стали возможными благодаря внедрению в 70-ые годы эндоскопов на волоконной оптике. Во всех этих случаях исходная доброкачественность язв желудка должна быть документирована цитодиагностикой и на основании множественных пробных кусочков из краев изъязвления. Такое требование универсально и не должно ограничиваться только так называемыми первичноторпидными язвами, как рекомендуют В.М. Майоров и Б.Г. Степанян (1989).

В одной из своих работ К. Kawai и соавт. (1973) нашли, что через 6 месяцев после начала работы с 408 больными с внешне доброкачественными изъязвлениями рак был выявлен из краев язвы у 4 больных и вне язвенного кратера дополнительно у 3 больных. В опубликованной в 1977 г. работе К. Kawai и соавторы описывали 1,8 % злокачественных язв у 627 больных, находившихся под наблюдением в течение одного года. Они заключают, что эти язвы уже были раковыми в тот момент, когда их впервые обнаружили. Другими словами, изъязвленный рак у этих больных не был распознан во время первоначального исследования. Такой же точки зрения придерживается В.М. Майоров (1985).

Еще более убедительны результаты F.M. Chang и соавт. (1978). Так, например, они выявили рак у 7 больных из 481 по прошествии от 7 месяцев до 11 лет после первого исследования, однако во всех случаях не из самой язвы, а из слизистой оболочки вдали от язвы.

В среднем в течение 9-летнего периода наблюдения К. Kraus и соавт. (1976) диагностировали рак у 2 из 289 больных с внешне доброкачественными изъязвлениями желудка, но они убеждены, что это соответствует ожидаемой частоте рака в рассматриваемой популяции штата Висконсин. М. Kraus и соавт. не без основания заключают, что доброкачественные язвы желудка не переходят в рак.

J.A. Singer и G.R. Mason (1978) распознали рак желудка у 2 из 144 больных язвой желудка, которых они наблюдали в течение 20 месяцев. Приблизительно такие же результаты получили J. Malmeus и F. Nilsson (1981) - 4

случая рака из 120 у больных язвой желудка (средний период наблюдения - 2 года) - и Х.Х. Мансуров и Т. Кан (1978) - 1 случай рака из 69 у больных язвой желудка (средний период наблюдения - 5 лет). W. Rösch (1979) в своей передовой статье подытоживает процент "малигнизации" в подобных трудах: 1,0 - 1,4 %.

Таким образом, если доброкачественный характер язвы желудка достаточно достоверно доказан, то в этих случаях, как правило, озлокачествления хронической язвы не происходит даже в длительной динамике. Другими словами, потенциал малигнизирования хронической язвы желудка практически отсутствует. С целью подтверждения этого постулата приводим наши собственные результаты проспективного исследования больных язвой желудка, неоднократно опубликованные в периодической печати (V. Salupere, 1981; H.-I. Maaroos и соавт., 1981, 1985; В.П. Салупере, 1985).

В период 1973 - 1975 гг. нами были основательно обследованы 112 больных язвой желудка. Среди них было 72 мужчин и 40 женщин, средний возраст 59,6 лет. У 68 больных язва желудка неоднократно рецидивировала (средняя длительность анамнеза - 3,4 года), у 44 больных язва была диагностирована впервые.

Больные не подбирались специально. В группу проспективного исследования были включены все больные язвой тела желудка, которые за период 1973 - 1975 гг. находились на лечении в гастроэнтерологическом отделении Тартуской клинической больницы и постоянно проживали в г. Тарту или в близлежащих районах. Последнее обстоятельство было необходимо для того, чтобы облегчить вызов больных для повторного исследования. Все больные были гастроскопированы до и спустя два месяца после начала лечения, т.е. дважды. При каждом эндоскопическом исследовании было взято максимально возможное число пробных кусочков из краев язвы или из рубца. Цитологический материал брали с помощью специальной щеточки.

У всех больных до начала медикаментозного лечения язвы были признаны доброкачественными на основании как эндоскопического осмотра, так и анализа морфологического материала. Кроме того, клинические симптомы оказались типичными для доброкачественных язв. Вопреки всему этому, спустя 2 месяца после первоначального исследования у 3 больных во время повторного эндоскопического исследования в краях внешне доброкачественных незаживающих язв была найдена раковая ткань, хотя других клинических и эндоскопических признаков озлокачествления язв не было обнаружено. У одного больного раковая ткань из краев язвы была обнаружена через 1,5 года после первого эндоскопического исследования.

В 1975 - 1982 гг. больные язвой желудка (кроме

упомянутых четырех больных) подверглись повторному исследованию. К 1982 году умерли 7 человек (рак легкого - 3, инфаркт миокарда - 3, острая пневмония - 1). У 20 больных была проведена резекция желудка. 4 больных были оперированы, как было описано выше, по поводу изъязвленного рака желудка. У 5 больных причиной резекции желудка стало язвенное кровотечение. Зато 11 больных были оперированы по их собственному настойчивому требованию. 15 больных по различным причинам не были повторно эндоскопированы, хотя общие данные по состоянию здоровья были получены и о них.

Таким образом, повторно эндоскопировали 70 больных, причем вторая эндоскопия проведена в среднем через 4 года и третья - через 7,6 лет после первоначального исследования. У части больных язва во время повторного исследования оказалась зарубцевавшейся, у части имел место рецидив язвы. Однако за исключением тех 4 больных, у которых рак был найден сразу в начале цикла исследований, во время тщательного повторного исследования случаев рака желудка не было обнаружено. Следовательно, чем тщательнее берется морфологический материал из краев язвы с целью опровержения раннего изъязвленного рака желудка, тем меньше возможностей найти у этих больных рак во время последующего исследования. Наряду с результатами нашей работы существуют также данные литературы, например J.P. Wright и соавт. (1981), о том, что если посредством тщательного эндоскопического, гистологического и цитологического исследования удастся распознать все злокачественные изъязвления уже в начале исследования, в течение первых месяцев, то среди действительно доброкачественных язв желудка новых случаев рака не возникает.

Все это поднимает весьма актуальный вопрос - не является ли злокачественным процессом уже с момента возникновения "озлокачествленная" язва, которая клинически и морфологически ведет себя как доброкачественная язва. Другими словами, обнаруженная при повторном исследовании в краях язвы раковая ткань - не что иное, как изъязвленный рак, не диагностированный во время первоначального исследования.

В современной литературе имеется достаточно данных о том, что рак в стенке желудка может частично перевариваться под влиянием желудочного сока и зарубцовываться под действием лечения, подавляющего пептическую активность желудка (W.H. Bachrach, 1962; K. Kawai и соавт., 1977; T. Sakita и соавт., 1971, 1977; Л.И. Аруин и соавт., 1977; J.A. Singer и G.K. Mason, 1978). Так называемый жизненный цикл злокачественной язвы имеет много общего с течением доброкачественной пептической язвы (T. Sakita и соавт., 1971, 1977). Само собой разу-

меется, что это относится к раннему раку желудка. Пептическое переваривание в этих случаях выходит из-за границ раковой опухоли, охватывая также и области стенки желудка, не затронутые опухолью, в частности мышечный слой.

Жизненный цикл первично-изъязвленного рака желудка начинается возникновением раннего неинвазивного плоского рака (рис. 3 А). Такой рак вначале ограничивается только слизистой оболочкой желудка. Эта область раковой ткани менее устойчива к пептическому перевариванию по сравнению со слизистой оболочкой вне рака и поэтому достаточно легко изъязвляется. Предпосылкой к пептическому воздействию является вполне сохранившаяся желудочная секреция, ибо преобладающая площадь слизистой оболочки тела желудка в этих случаях не изменена. Таким образом возникает так называемая злокачественная язва, где наряду с признаками пептической язвы в краях изъязвления местами могут быть найдены очаги раковой ткани (рис. 3 Б). Последние не разрастаются в краях язвы, а остаются там после неполного переваривания раннего поверхностного рака. На этом этапе у больного могут быть обнаружены не отличающиеся от доброкачественной язвы клинические симптомы и эндоскопическая картина, а правильная диагностика характера изъязвления зависит от того, оказывается ли в составе биопсионного кусочка раковая ткань или нет. В случае подавления медикаментами желудочной пептической активности такое изъязвление сохраняет способность к зарубцеванию, причем раковая ткань занимает часть рубца (рис. 3 В). Субъективные симптомы, как правило, исчезают. Если для проверки заживления язвы предпринимают повторную эндоскопию, то вполне возможна биопсическая диагностика рака из состава язвенного рубца. Под воздействием переваривающего влияния желудочного сока эта зарубцевавшаяся часть стенки желудка может снова изъязвляться и в ее краях может быть обнаружена раковая ткань (рис. 3 Г).

Следовательно, жизненный цикл злокачественной язвы является тем ключом, который позволяет объяснить, почему раковая ткань может быть найдена в различных образованиях: в плоской области с измененной структурой и окраской (рис. 3 А), в краях так называемой доброкачественной язвы (рис. 3 Б и Г) или в рубце (рис. 3 В). Практически это одна и та же опухоль, а не малигнизация доброкачественной хронической язвы.

Е. Grundmann (1978) отмечает, что точно не известно, как долго рак желудка может оставаться в фазе раннего рака. Зато К. Kawai и соавт. (1977) убеждены, что, в частности, в ранней стадии рак желудка растет медленно.

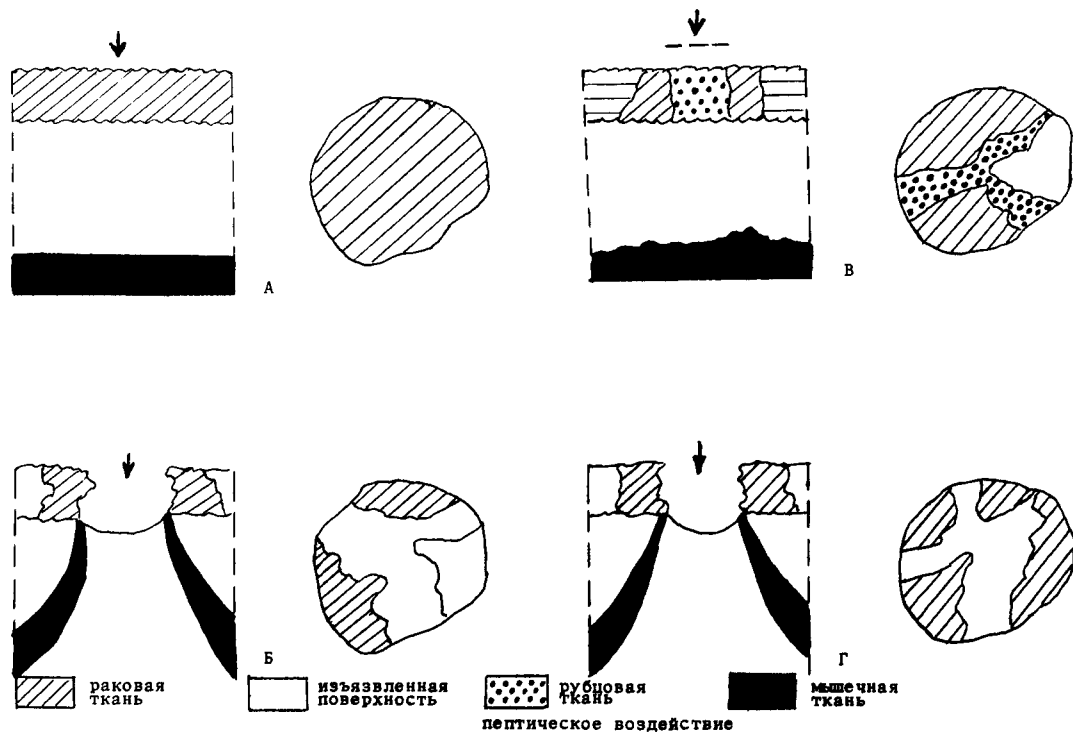


Рис. 3. Жизненный цикл язвенной язву

В подтверждение этого они приводят так называемое время двухразового роста рака, вычисленного ими на основании рентгенологического исследования. Это время составляет 3 - 7 лет.

Так как все распознанные случаи рака желудка, как правило, подвергаются оперативному лечению, то само собой разумеется, что невозможно создать группы больных проспективного наблюдения для решения этой проблемы. Поэтому мы, как и многие другие авторы, можем проиллюстрировать медленное развитие раннего изъязвленного рака на примере единичных больных, не оперированных по какой-нибудь причине. Приводим пример.

50-летняя пациентка И.М. впервые заметила боли в животе в мае 1976 г. Боли возникали примерно через час после еды. В сентябре-октябре этого же года во время пребывания в гастроэнтерологическом отделении Тартуской клинической больницы она два раза подвергалась эндоскопическому исследованию желудка (история болезни 588/1976 г.). На малой кривизне желудка, несколько выше угла желудка, была обнаружена глубокая язва диаметром 2 см, окруженная высоким валом, дно которого было покрыто белым фибринозным налетом. Хотя видимые признаки озлокачествления язвы отсутствовали, в кусочках, взятых из краев язвы, был обнаружен мукоцеллюлярный (перстневидноклеточный) рак. Поскольку у отца больной когда-то была язва желудка и он в возрасте 54 лет умер после операции желудка, больная категорически отказалась от операции, а также от последующего лечения в стационаре.

Снова, по собственной инициативе, больная явилась на контрольный осмотр 27 октября 1978 г. Теперь на эндоскопии была найдена лишь поверхностная овальная язва размером 0,5 на 0,3 см, дно которой было покрыто белым налетом. Вал язвы был только слегка бугристый. Несмотря на отсутствие и на этот раз явных признаков озлокачествления, в краях язвы была обнаружена раковая ткань (аденоматозный, частично анаплазированный рак). От операции больная снова отказалась.

Хотя больная время от времени чувствовала боли в верхней части живота, она опять была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение только в марте 1981 г. (история болезни 300/1981 г.). При гастроскопии диаметр язвы оказался на этот раз большим - 3 см. Вал был высокий. Однако во взятых пробных кусочках раковой ткани не было найдено.

В последующие годы больная находилась на лечении в терапевтическом отделении Тартуской клинической больницы (истории болезни 573/1982 г. и 100/1984 г.) по поводу воспаления легких. Так как больная никак не соглашалась на эндоскопический контроль, ограничивались рент-

генологическим исследованием желудка. В 1984 г., например, в нижней части тела желудка обнаружили ригидную область с диаметром 6 - 7 см. Боли в животе в эти годы больная не отмечала.

Подытоживая, следует подчеркнуть, что проспективные исследования не подтверждают распространенного мнения о высокой тенденции озлокачествления доброкачественной хронической язвы желудка. Достоин внимания также вопрос о том, могут ли вообще находиться в краях доброкачественной хронической язвы такие патологические структуры, в частности выраженная эпителиальная дисплазия, которые считаются предраковыми. Во-вторых, назрела пора обсудить вероятную возможность возникновения рака желудка в виде самостоятельного, не связанного с язвой патологического изменения вне язвенного матрикса, т.е. не имеет ли сопутствующий язве гастрит признаков, превращающих его в предраковое состояние. На такую связь уже указывает R. Lambert (1983), утверждая, что риск ракового перерождения при язве желудка может быть связан с любой областью желудка вне язвы, где имеет место атрофический гастрит. А.М. Авербах (1986) указывает, что риск возникновения опухоли непосредственно в хронической язве меньше, чем в окружающей слизистой оболочке. W. Rösch и W. Stelzel (1982) у больных ранним раком желудка в 4 случаях из 100 нашли одновременно доброкачественную язву желудка и/или язву двенадцатиперстной кишки. P.A. Testoni и соавт. (1987) в 5 случаях из 95 при комбинации язвы и атрофического гастрита распознали рак желудка. Во всех случаях, однако, рак возник из слизистой оболочки вне язвы.

5. ПРЕДРАКОВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

Рак желудка достаточно редко, хотя чаще, чем в популяции в целом, возникает при предраковых болезнях желудка. Все же такая взаимосвязь большинством авторов не оспаривается. Тем не менее существует необходимость изучать так называемые преканцерозные изменения слизистой оболочки, объясняющие истинный раковый риск больных с предраковыми болезнями желудка. Из таких морфологических изменений слизистой рак способен возникать легче по сравнению с нормальной слизистой оболочкой.

Не без основания такими маркерами ракового риска считаются глубокие диспластические изменения слизистой оболочки желудка в виде атипии клеток, ненормальной

дифференциации клеток и дезорганизации строения слизистой (E. Grundmann и W. Schlake, 1979; B. C. Morson и соавт., 1980; T. Nagayo, 1981; C. Thomas и W. Oehlert, 1983; Э. Л. Нейштадт и соавт., 1987). По некоторым данным, с большим риском рака желудка связана также кишечная метаплазия, построенная по толстокишечному типу (P. Sipponen, 1981; F. Iida и J. Kusama, 1982; H. Rotterdam, 1983).

Атипизм эпителиальных клеток выражается в плеоморфизме и гиперхромазии клеточных ядер. Гиперхроматичные удлиненные ядра располагаются нерегулярно в несколько рядов и тесно соприкасаются друг с другом (рис. 4 А). Возникает своеобразная псевдомногорядность эпителия. В то же время соотношение ядра и цитоплазмы склоняется в пользу цитоплазмы. Базофилия последней увеличивается.

Ненормальная дифференциация клеток заключается в исчезновении зрелых дифференцированных клеток данного региона желудка, в связи с чем трудно различать, например, главные и париетальные клетки. Появляется кишечная метаплазия различных типов и так называемая псевдопорилическая метаплазия слизистой оболочки тела желудка (рис. 4 Г).

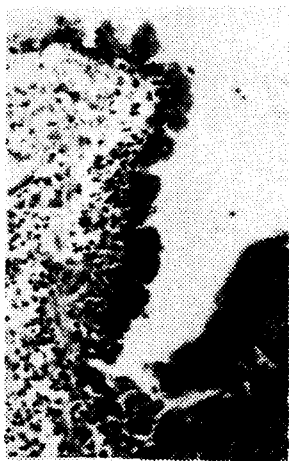
При дезорганизации строения слизистой оболочки фoveолы становятся беспорядочными, они приобретают разветвленный вид. Местами обнаруживаются папиллярные образования и железистые кисты (рис. 4 Б и В).

Сравнительно общепринятым является подразделение дисплазии на легкую (I стадия), среднюю (II стадия) и тяжелую (III стадия) формы (рис. 5). По E. Grundmann и соавт. (1979), эти формы эпителиальной дисплазии желудка характеризуются рядом определенных признаков.

При легкой форме (I стадия) фoveолы слизистой оболочки глубже нормальных. Ядра эпителиальных клеток округлые, обильно наполнены хроматином, однако располагаются в одном ряду. Дисплазия средней тяжести (II стадия) характеризуется уже фoveолами различного вида. Клеточные ядра продолговатые, в значительной степени гиперхроматичные и располагаются в два ряда. В очагах кишечной метаплазии уменьшается число бокаловидных клеток. При выраженной дисплазии (III стадия) фoveолы нередко сосочковидные, папилломатозные. Цитоплазма эпителиальных клеток ярко базофильная, ядра также продолговатые, гиперхроматичные, располагаются в три ряда. В островках кишечного эпителия исчезают клетки с кутикулярной каемкой (так называемый толстокишечный тип кишечной метаплазии).

Что же касается отдельных элементов дисплазии, то в последнее время больше всего внимание привлекали различные изменения кишечных клеток в слизистой оболочке желудка.

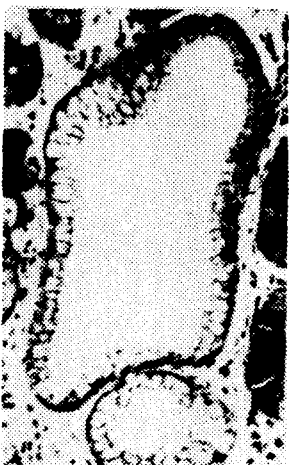
А



Б



В



Г

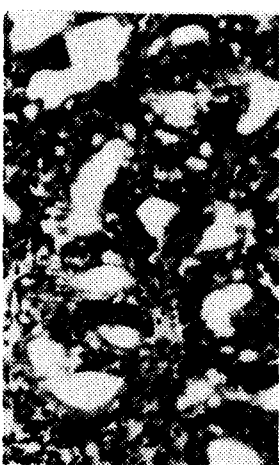
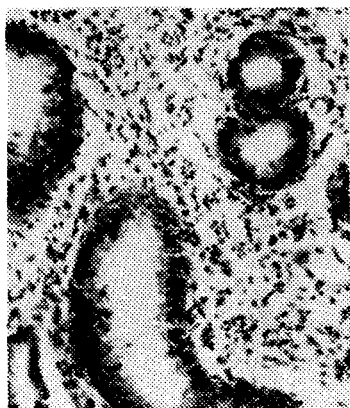


Рис. 4. Диспластические изменения эпителия желудка:
 А - атипизм клеток (т.н. псевдомногорядность
 эпителия), Б - папиллярные образования фовеол,
 В - кистозные изменения эпителия, Г - псевдо-
 пилорические железы

А



Б



В

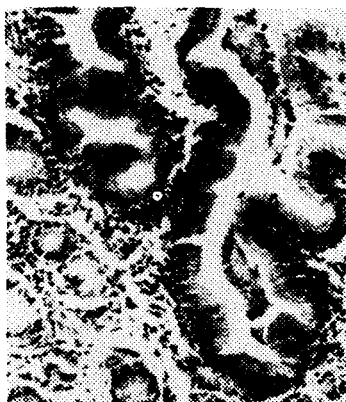


Рис. 5. Различные стадии эпителиальной дисплазии желудка: А - I стадия, Б - II стадия, В - III стадия

P. Sipponen (1981) придерживается мнения, что специфичность кишечной метаплазии как маркера (т.е. признака) рака следует считать незначительной, однако эта специфичность явно увеличивается, если учитывать подгруппы метаплазии, которые отражают различную степень дифференцирования отдельных элементов дисплазии.

Кишечный эпителий в желудке может быть двух типов: тонко- или толстокишечного. Некоторые авторы, как, например, J.R. Jass и M.I. Filipe (1979), J.R. Jass (1983), F. Iida и J. Kusama (1982), для обозначения приблизительно таких же изменений пользуются понятиями полной и неполной кишечной метаплазии.

Метаплазия тонкокишечного типа (так называемая полная метаплазия) характеризуется достаточно хорошо дифференцированным кишечным эпителием, где наряду с бокаловидными клетками находятся клетки с кутикулярной каемкой и панетовские клетки. Слизь бокаловидных клеток содержит сиаломуцины, которые дают отрицательную реакцию с диаминовым железом. В очагах кишечного эпителия, перестроенных по толстокишечному типу, отсутствуют абсорбтивные и панетовские клетки. Наличие сульфомуцинов в слизи бокаловидных клеток (положительная реакция с диаминовым железом) считается признаком высокого риска (P.S. Teglbaerg и H.O. Nielsen, 1978; P. Sipponen, 1981; F. Iida и J. Kusama, 1982; H. Rotterdam, 1983). Но тем не менее показано, что во многих очагах кишечного эпителия имеют место эпителиальные элементы обоих типов и что неполная метаплазия может перейти в полную. Более того, J.M. Skinner и R. Whitehead (1982) в своей работе не могут подтвердить, что толстокишечный тип метаплазии имеет предраковой характер. Такого же мнения придерживаются N. Ectors и M.F. Dixon (1986), которые при проспективном исследовании в течение 8 - 9 лет больных с сульфомуцин-положительной (92 больных) и сульфомуцин-отрицательной метаплазией (79 больных) могли констатировать возникновение рака только в 2 случаях сульфомуцин-отрицательной и в одном случае сульфомуцин-положительной метаплазии.

Следовательно, выраженные формы эпителиальной дисплазии желудка и метаплазию толстокишечного типа не без основания принято считать опасными в смысле возникновения рака (P. Sipponen, 1981; P. Sipponen и др., 1986), хотя некоторыми авторами (J.M. Skinner и R. Whitehead, 1982; N. Ectors и M.F. Dixon, 1986) оспаривается этот тезис. Такие изменения слизистой оболочки желудка, по-видимому, все-таки являются тем условием, которое весьма близко к злокачественному эпителиальному росту и обуславливает такой переход. Диспластические изменения эпителия, по данным ретроспективного анализа биопсионного материала Б.К. Поддубного и соавт. (1989), имеют

место во всех случаях рака и предраковых болезней, однако вряд ли они во всех случаях являются достаточно выраженными. Этим объясняется факт, почему в группах больных с так называемыми предраковыми болезнями возникновение рака наблюдается только несколько чаще, чем в популяции в целом. Дело в том, что далеко зашедшие формы этих эпителиальных изменений, в частности толстокишечную метаплазию, удается выявить не очень часто. Так, например, кишечную метаплазию нередко находят в слизистой оболочке желудка как при атрофическом гастрите, так и при язве и раке желудка (B.C. Morson, 1962; B.C. Morson и I.M.P. Dawson, 1974; K.W. Reynolds и соавт., 1975). В то же время метаплазия толстокишечного типа распознается все-таки сравнительно редко. Для иллюстрации последнего положения приведем результаты, полученные в нашей клинике Р.В. Салупере (1986) при исследовании больных сахарным диабетом.

Больные сахарным диабетом I типа нередко страдают хроническим гастритом. Так, Р.В. Салупере у 121 больного из 144 (84,1 %) нашел хронический гастрит в различной степени развития и локализации. При этом атрофические изменения в антруме желудка были у 58 и в теле желудка - у 56 больных. Диспластические изменения эпителия желудка были найдены только у 11 больных в теле желудка, у 22 - в антруме и у 5 - в обеих частях желудка. При этом III стадия дисплазии была установлена относительно редко, соответственно в 5 случаях в теле желудка и в 8 - в антруме.

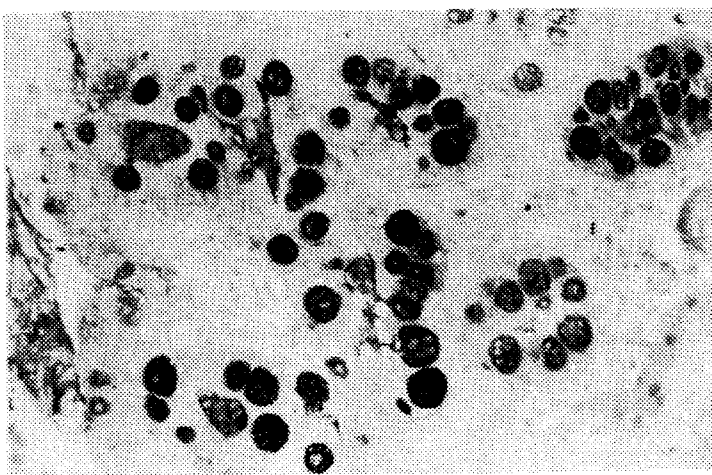


Рис. 6. Сульфомуцин-положительная кишечная метаплазия желудка

С помощью гастроскопической биопсии была выявлена кишечная метаплазия у 39 больных сахарным диабетом, что составляет 27,1 % всех обследованных больных. Она, безусловно, чаще встречалась при более выраженных формах хронического гастрита. Сиаломуцин-положительная метаплазия (диаминовый метод с высокой концентрацией FeCl_3 по S.B. Spicer, 1965) была у 26 больных сахарным диабетом, сульфомуцин-положительная - у 13 больных (рис. 6). Только у 4 больных последняя реакция была сильно выражена.

Таким образом, принимая во внимание тот факт, что риск рака желудка в какой-то мере связан с метаплазией толстокишечного типа и выраженной дисплазией эпителия, следует предположить, что при инсулинзависимом диабете этот риск не должен превышать риска в популяции. Это положение подтверждается практикой.

Диспластические изменения эпителия краев пептической язвы желудка до сих пор мало подвергались исследованию. Поэтому неудивительны диаметрально противоположные мнения различных авторов. P. Correa (1982), например, убежден, что язва тела желудка окружена выраженными диспластическими изменениями эпителия. В то же время S.P. Bralow (1982) отмечает, что вблизи язвы можно найти только легкие диспластические изменения, которые, впрочем, обратимы. Последняя точка зрения более правдоподобна, ибо она подтверждается не только данными литературы (R. Farini и соавт., 1982; M. Anti и соавт., 1983), но и полученными нами результатами.

Как R. Farini и соавт. (1982), так и M. Anti и соавт. (1983) в вале язвы желудка нашли, главным образом, изменения слизистой оболочки, соответствующие легкой форме дисплазии - первые авторы в 40 %, а вторые - в 30,7 % случаев. В группе рецидивирующей язвы желудка дисплазия выявлена ими чаще. R. Farini и соавторы придерживаются той точки зрения, что легкая дисплазия трудно отличима от регенераторных изменений в краях язвы и что она, следовательно, может исчезнуть. Этот постулат разделяют В.С. Жданов и А.А. Кодриун (1982).

Нами была исследована дисплазия эпителия в вале хронической язвы желудка у 100 случайно подобранных больных. Препараты, изготовленные из пробных кусочков, были окрашены гематоксилином и эозином. Как и следовало ожидать, во всех случаях язвы желудка в матриксе язвы были найдены диспластические изменения. Однако у 71 больного дисплазия была легкой, ограничивающейся только наличием клеточного атипизма. У остальных 29 больных дисплазия расценивалась как средняя по тяжести, так как наряду с атипизмом клеток имели место псевдомногообразие эпителия (4 больных) и соответствующие изменения фовеол (25 больных).

Кишечная метаплазия в вале язвы обнаружена также нередко - у 33 больных. Но у подавляющего большинства больных она была отнесена к тонкокишечному типу, ибо в очагах кишечного эпителия были найдены клетки с кутикулярной каемкой и панетовские клетки.

Итак, если считать маркерами предракового характера изменения слизистой оболочки вокруг язвы желудка, выраженные формы дисплазии и метаплазию толстокишечного типа, то следует подчеркнуть, что в матриксе язвы, безусловно, преобладают такие изменения эпителия, которые непосредственно не связаны с возникновением рака. Нельзя исключить возможность, что хотя бы некоторые из этих изменений являются реактивными, связанными с процессом заживления. Все это, на наш взгляд, находится в согласии с отсутствием тенденции озлокачествления самой язвы, как это следует из наших проспективных исследований, результаты которых приведены нами выше.

Подытоживая, следует подчеркнуть, что возникновение рака в некоторых случаях т.н. предраковых болезней объясняется, по всей вероятности, глубокими диспластическими изменениями слизистой оболочки желудка. Однако выявление дисплазии эпителия прижизненными методами в настоящее время, к сожалению, в некоторой степени является еще случайным. Очаговый характер столь важного изменения обуславливает большое количество ложно-отрицательных случаев. Для преодоления этого существенного недостатка в практике предприняты некоторые дополнительные приемы, как, например, полипэктомия с целью подвергнуть тщательному исследованию весь полип или повторные множественные биопсии из краев язвы. К сожалению, несколько хуже обстоит дело с так называемыми предраковыми болезнями с диффузным характером изменений, каким является хронический гастрит. Правда, и здесь намечаются некоторые дополнительные приемы, как, например, ступенчатая (step-wise) биопсия, однако нельзя сказать, чтобы эти мероприятия гарантировали вполне достаточный уровень наблюдения в динамике за больными, имеющими раковый риск.

6. КЛИНИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПРЕДРАКОВОГО ХАРАКТЕРА БОЛЕЗНЕЙ ЖЕЛУДКА

Не вызывает особого сомнения тот факт, что существуют так называемые предраковые болезни желудка: хронический гастрит, полипоз и язва желудка. У больных этими болезнями рак развивается чаще, чем в конкретной сопоставимой общей популяции. Однако большинство больных в этих группах практически никогда не будет под-

вержено раковому риску, что значительно осложняет необходимое наблюдение за соответствующими контингентами людей. Истинно достоверная и информативная методика обследования больных трудоемкая и дорогостоящая. Поэтому, естественно, возникла потребность отбирать среди этих больных именно тех, у которых вероятность рака действительно большая и вслед за этим планировать самую рациональную тактику ведения больных.

Кроме понятия "предраковые болезни желудка", вне всякого сомнения, существует и понятие "предраковые изменения эпителия желудка", к которым прежде всего относится выраженная эпителиальная дисплазия, в том числе толстокишечная метаплазия слизистой оболочки. Без преувеличения можно сказать, что предраковые изменения слизистой являются теми признаками, или маркерами, которые превращают так называемые предраковые болезни в истинно преканцерозные. Другими словами, благодаря предраковым изменениям, рак желудка наблюдается среди больших групп больных с предраковыми заболеваниями чаще, чем в популяции в целом. Больных, имеющих предраковые изменения слизистой, вне всякого сомнения, следует отнести к зоне риска рака желудка.

Однако прижизненный метод исследования, позволяющий достоверно на каждом этапе исследования найти всех людей с этими предраковыми изменениями, отсутствует. Кроме того, предраковые заболевания имеют в этой связи некоторые особенности. Так, например, и язва желудка, и гиперпластические полипы отличаются от других болезней тем, что при них непосредственно в очаге поражения вообще отсутствуют изменения, способные перейти в рак. Поэтому, естественно, требуется общая клиническая концепция предракового характера так называемых предраковых болезней, которая позволила бы выработать правильную тактику диагностики и ведения больных. Целью подобной тактики должно быть максимальное выявление людей с истинными предраковыми изменениями слизистой оболочки желудка и ранняя, т.е. своевременная диагностика рака желудка.

Начальную часть концепции следует выразить в виде общего положения, приведенного на рисунке 7. В нем находит свое отражение взаимосвязь предраковых заболеваний и раннего рака желудка, которая чаще всего осуществляется посредством диспластических изменений. За этой общей частью клинической концепции следуют концептуальные линии атрофического гастрита, полипоза и язвы желудка, которые, однако, имеют свои отличительные черты, существенно влияющие на конкретные действия врача. Приводим эту часть концепции в виде схем отдельно для каждого заболевания (рис. 8, 9, 10).

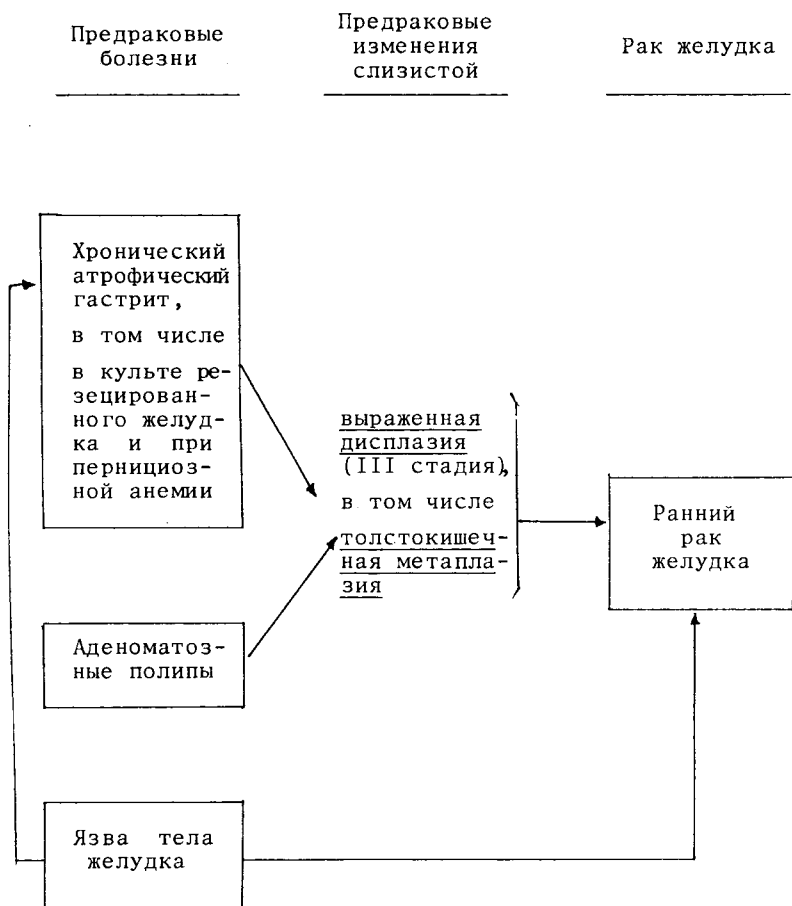


Рис. 7. Общие положения предраковых болезней

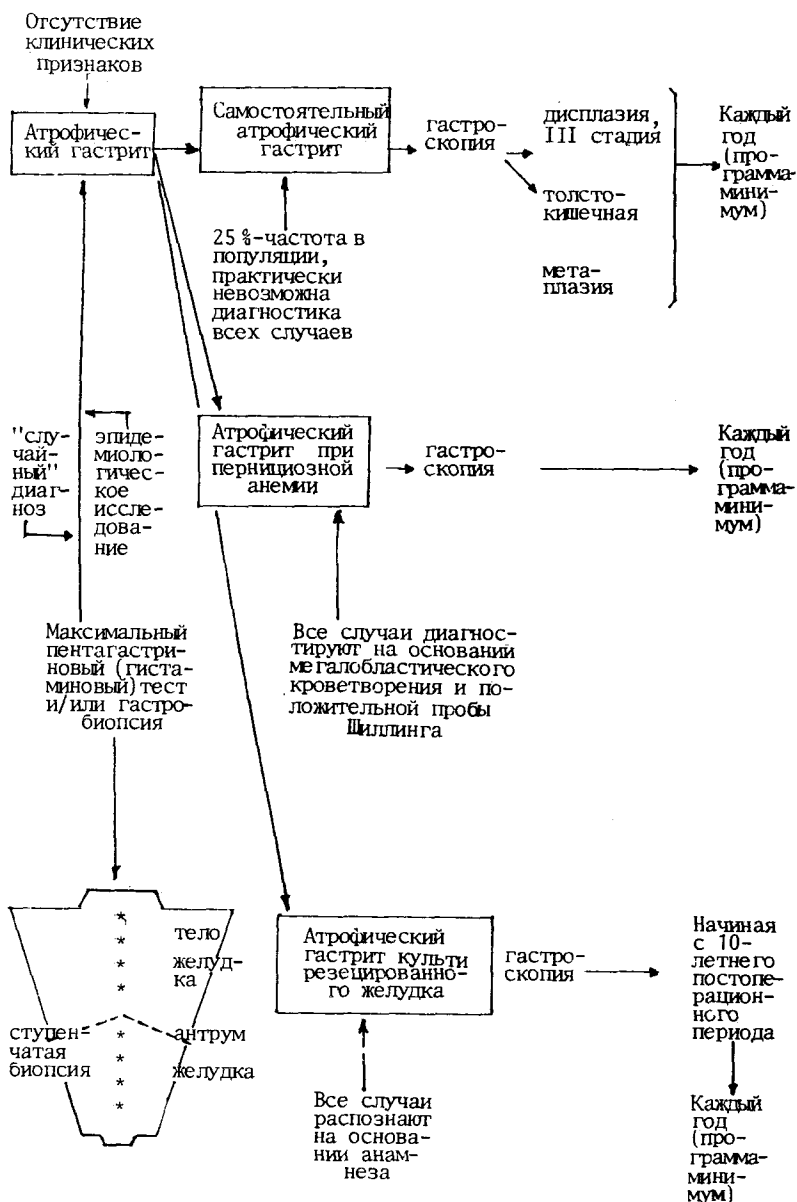


Рис. 8. Клиническая концепция предраковой сущности атрофического гастрита

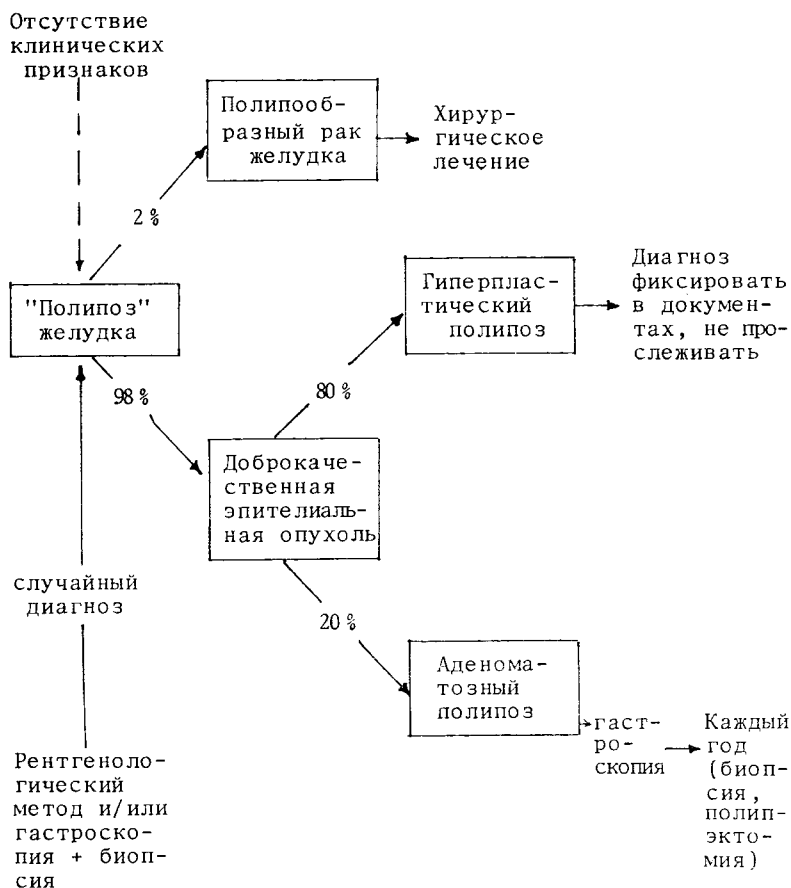


Рис. 9. Клиническая концепция предраковой сущности полипоза желудка

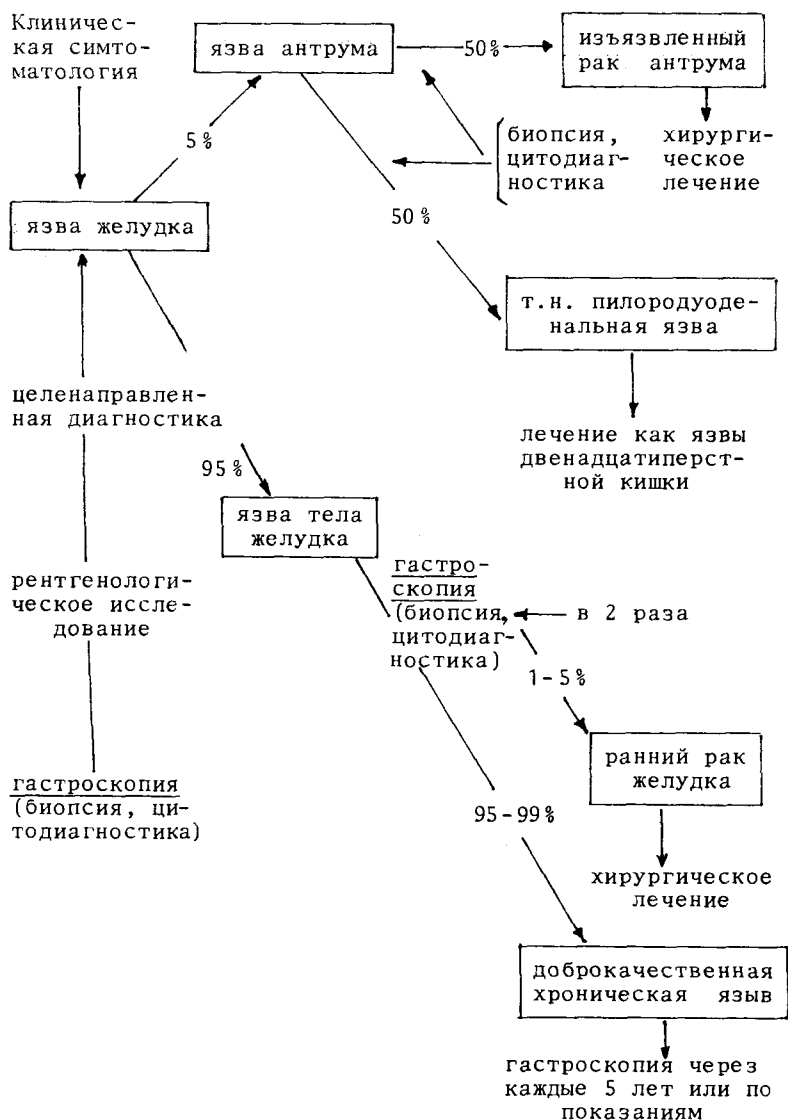


Рис. 10. Клиническая концепция предраковой сущности язвы желудка

Необходимо подчеркнуть, что проценты, приведенные в этих схемах, весьма приблизительны и позволяют лишь определять гипотетический удельный вес данного явления.

Итак, выше приведена гипотеза предракового характера так называемых предраковых заболеваний желудка. Насколько бы ни была вероятной данная гипотеза, она, как и любая другая, без всякого сомнения, не может быть окончательной. Существует немало нерешенных проблем. Поэтому, если подытожить факты, накопленные до сих пор, оказывается, что данная концепция сама предполагает пути дальнейших исследований. Факты могут в будущем значительно дополнять гипотезу, делая ее все более достоверной.

Литература

- Anti, M., Fedeli, G., Marra, G., Rapaccini, G.L., Devitis, I., Vecchio, F.M. (Letter to the editor) // Amer. J. Gastroent. - 1983. - Vol. 78, N 8. - P.533
- Bralow, S.P. Diagnosis and staging of esophageal and gastric cancer // Cancer. - 1982. - Vol. 50. - P. 2566 - 2570.
- Burtin, P. Carcino-embryonic antigens // Progress in immunology II, vol. 3/Ed. by I. Brent and J. Holborow. - North-Holland Publishing comp., 1974. - P. 261 - 270.
- Chang, F.M., Hisamatsu, M., Ashizawa, S. Endoscopic figures on the growth of gastric cancer // Endoscopy. - 1974. - Vol. 6, N 3. - P. 144 - 156.
- Chang, F.M., Saito, T., Ashizawa, S. Follow-up endoscopic study of gastric mucosal changes secondary to gastric ulcer // Endoscopy. - 1978. - Vol. 10, N 1. - P. 33 - 40.
- Cheli, R., Santi, L., Ciancamerla, G., Canciani, G. A clinical and statistical follow-up study of atrophic gastritis // Amer. J. Dig. Dis. - 1973. - Vol. 18, N.12. - P. 1061 - 1066.
- Correa, P. Precursors of gastric and esophageal cancer // Cancer. - 1982. - Vol. 50. - P. 2554 - 2565.
- Crespi, M., Bigotti, A., Casale, V. High-risk categories for gastric cancer and actual possibilities for a selection // Gastric Precanceroses. - Budapest: Akad. Kiado, 1977. - P. 211 - 216.
- Dahm, K., deHeer, K. Cancer risk of the stomach resected for ulcer: the role of duodenogastric reflux // Z. Krebsforsch. - 1976. - Vol. 87, N 3. - P. 342 - 344.
- Davaris, P., Petraki, K., Archimandritis, A., Haritopoulos, N., Papacharalampous, N. Mucosal hyperplastic polyps of the stomach. Do they have any potential to malignancy? // Path. Res. Pract. - 1986. - Vol. 181, N 4. - P. 385 - 389.
- Deppisch, L.M., Rona, V.T. Gastric epithelial polyps: A 10-year study J. Clin. Gastroent. - 1989. - Vol. 11, N 1. - P. 110 - 115.

- Domellöf, L., Janunger, K.-G. The risk for gastric carcinoma after partial gastrectomy // Amer. J. Surg. - 1977. - Vol. 134. - P. 581 - 584.
- Ectors, N., Dixon, M.F. The prognostic value of sulphomucin positive intestinal metaplasia in the development of gastric cancer // Histopathology. - 1986. - Vol. 10, N 12. - P. 1271 - 1277.
- Ellis, D.J., Kingston, R.D., Brookes, V.S., Waterhouse, J.A.H. Gastric carcinoma and previous peptic ulceration // Brit. J. Surg. - 1979. - Vol. 66. - P. 117 - 119.
- Elsborg, L., Mosbech, J. Pernicious anaemia as a risk factor in gastric cancer // Acta Med. Scand. - 1979. - Vol. 206, N 4. - P. 315 - 318.
- Elster, K. The precancerous state of the stomach // Acta Hepatogastroent. (Stuttgart). - 1973. - Vol. 20, N 1. - P. 49 - 51.
- Elster, K. A new approach to the classification of gastric polyps // Endoscopy. - 1974. - Vol. 6, N 1. - P. 44 - 47.
- Eriksson, S., Clase, L., Moquist-Olsson, I. Pernicious anemia as a risk factor in gastric cancer: The extent of the problem // Acta Med. Scand. - 1981. - Vol. 210, N 6. - P. 481 - 484.
- Evans, R.W. Histological appearances of tumours. - Edinburgh and London: E. and S. Livingstone Ltd., 1966.
- Ewerth, S., Bergstrand, O., Hellers, G., Ust, A. The incidence of carcinoma in the gastric remnant after resection for benign ulcer disease // Acta Chir. Scand. (Suppl.). - 1978. - Vol. 482. - P. 2 - 5.
- Farini, R., Farinati, F., Leandro, G., Di Mario, F., Cecchetto, A., Naccarato, R. Gastric epithelial dysplasia in relapsing and nonrelapsing gastric ulcer // Amer. J. Gastroent. - 1982. - Vol. 77, N 11. - P. 844 - 853.
- Freed, D.L.J., Taylor, G. Carcinoembryonic antigen in faeces // Brit. Med. J. - 1972. - Vol. 1. - P. 85 - 87.
- Galambos, J.T. Carcinoembryonic antigen and neoplastic disease // South. Med. J. - 1973. - Vol. 66, N 11. - P. 1216 - 1217.

- Gold, P., Shuster, J., Freedman, S. Carcinoembryonic antigen (CEA) in clinical medicine: Historical perspectives, pitfalls and projections // *Cancer*. - 1978. - Vol. 42, N 3. - P. 1399 - 1405.
- Goldenberg, D.M., Nevilli, A.M., Carter, A.C. CEA (Carcinoembryonic antigen): Its role as a marker in the management of cancer // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* - 1981. - Vol. 101. - P. 239 - 242.
- Goldstein, F., Kline, T.S., Kline, I.K., Thornton, J.J., Abramson, J., Bell, L. Early gastric cancer in the United States Hospital // *Amer. J. Gastroent.* - 1983. - Vol. 78, N 11. - P. 715 - 719.
- Gregor, O., Blaha, J., Mertl, L., Bednař, B., Reisenau, R., Rakovina žaludku při zhoubné chudokrevnosti // *Čs. gastroent. Výž.* - 1976. - Vol. 30, N 6. - P. 321 - 330.
- Groover, J.R., Rogers, A.I. Immunologic tests for the detection of gastrointestinal cancers: status report on carcinoembryonic antigen (CEA) and alpha-feto-protein (AFP) // *South. M. J.* - 1973. - Vol. 66, N 11. - P. 1218 - 1221.
- Grundmann, E. Early gastric cancer-today // *Path. Res. Pract.* - 1978. - Vol. 162, N 4. - P. 347 - 360.
- Grundmann, E., Schlake, W. Histology of possible precancerous stages in the stomach // *Gastric cancer* / Ed. by Ch. Herfarth, P. Schlag. - Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1979. - P. 72 - 82.
- Hafer, E. Präkanzerosen von Ösophagus und Magen // *Helv. Chir. Acta.* - 1973. - Bd. 40. - S. 593 - 602.
- Harju, E. Gastric polyposis and malignancy // *Brit. J. Surg.* - 1986. - Vol. 73, N 7. - P. 532 - 533.
- Higgins, P.J., Correa, P., Cuello, C., Lipkin, M. Fetal antigens in the precursor stages of gastric cancer // *Oncology*. - 1984. - Vol. 41. - P. 73 - 76.
- Iida, F., Kusama, J. Gastric carcinoma and intestinal metaplasia // *Cancer*. - 1982. - Vol. 50. - P. 2854 - 2858.
- Jass, J.R., Filipe, M.I. A variant of intestinal metaplasia associated with gastric carcinoma: a histochemical study // *Histopathology*. - 1979. - Vol. 3. - P. 191 - 199.
- Jass, J.R. A classification of gastric dysplasia // *Histopathology*. - 1983. - Vol. 7. - P. 181 - 193.

- Jass, J.R., Strudley, J. Immunohistochemical demonstration of carcinoembryonic antigen-like material, secretory component and epithelial IgA within complete and incomplete intestinal metaplasia // IRCS Med. Sci. - 1983. - Vol. 11. - P. 1117 - 1118.
- Kawai, K., Akasaka, Y., Kohli, Y. Endoscopical approach to the "malignant change of benign gastric ulcer" from our follow-up studies // Endoscopy. - 1973. - Vol. 5, N 2. - P. 53 - 60.
- Kawai, K., Misaki, F., Kohli, Y. Some problems of precancerous lesions // Gastric precanceroses / Ed. by A. I. Figus, L. Simon. - Budapest: Akad. Kiado, 1977. - P. 151 - 156.
- Kawai, K., Screening for gastric cancer in Japan // Clin. Gastroent. - 1978. - Vol. 7, N 3. - P. 605 - 622.
- Kawai, K., Kizu, M., Miyaoka, T. Epidemiology and pathogenesis of gastric cancer // Front. Gastrointest. Res. - 1980. - Vol. 6. - P. 71 - 86.
- Khoo, S.K., Hunt, P.S., Mackay, I.R. Studies of carcinoembryonic antigen activity of whole and extracted serum in ulcerative colitis // Gut. - 1973. - Vol. 14. - P. 545 - 548.
- Kobayashi, S., Prolla, J.C., Winans, C.S., Kirsner, J.B. Improved endoscopic diagnosis of gastroesophageal malignancy: Combined use of direct vision brushing cytology and biopsy // JAMA. - 1970. - Vol. 212, N 12. - P. 2086 - 2089.
- Lambert, R. Principles of screening adapted to precancerous conditions of the gastrointestinal tract // Precancerous lesions of the gastrointestinal tract/ Ed. by P. Sherlock, B.C. Morson. L. Barbara, U. Veronesi. - New York: Raven Press, 1983. - P. 293 - 303.
- Laurence, D.J.R., Stevens, U., Bettelheim, R. Role of plasma carcinoembryonic antigen in diagnosis of gastrointestinal, mammary and bronchial carcinoma // Brit. Med. J. - 1972. - Vol. 3. - P. 605 - 609.
- Laxén, F. Gastric polyps and their relation to gastric carcinoma, atrophic gastritis and pernicious anaemia: Acad. dissert. - Helsinki, 1984.
- Loewenstein, M.S., Zamcheck, N. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in benign gastrointestinal disease states // Cancer. - 1978. - Vol. 42, N 3. - P. 1412 - 1418.

- Maaroos, H.-I., Salupere, V., Uibo, R. Gastric ulcer, gastritis and gastric carcinoma // Ann. Clin. Res. - 1981. - Vol. 13, N 3. - P. 151 - 153.
- Maaroos, H.-I., Salupere, V., Uibo, R., Kekki, M., Sipponen, P. Seven-year follow-up study of chronic gastritis in gastric ulcer patients // Scand. J. Gastroent. - 1985. - Vol. 20. - P. 198 - 204.
- Mackay, I.R. Use of carcinoembryonic antigen in screening an unselected population: A five year follow-up // Clinical application of carcinoembryonic antigen assay // Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford. - 1978. - P. 419 - 421.
- Malmaeus, J., Nilsson, F. Endoscopy in the management of gastric ulcer disease // Acta Chir. Scand. - 1981. - Vol. 147, N 7. - P. 551 - 553.
- Miller, G., Froelicher, P., Kaufmann, M., Maurer, W. 10 years endoscopic diagnosis of early gastric cancer in Europe // J. Cancer Res. Clin. Oncol. - 1979. - Vol. 93. - P. 99 - 107.
- Morson, B.C. Precancerous lesions of upper gastrointestinal tract // JAMA. - 1962. - Vol. 179, N 5. - P. 311 - 315.
- Morson, B.C., Dawson, I.M.P. Gastrointestinal Pathology. - Oxford, London, Edinburgh, Melbourne: Blackwell Scientific Publications, 1974.
- Morson, B.C., Sobin, L.H., Grundmann, E., Johansen, A., Nagayo, T., Serck-Hanssen, A. Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach // J. Clin. Path. - 1980. - Vol. 33. - P. 711 - 721.
- Mountford, R.A., Brown, P., Salmon, P.R., Alvarenga, C., Neumann, C.S., Read, A.E. Gastric cancer detection in gastric ulcer disease // Gut. - 1980. - Vol. 21, N 1. - P. 9 - 17.
- Nagayo, T. Dysplasia of the gastric mucosa and its relation to the precancerous state // Gan. - 1981. - Vol. 172, N 6. - P. 813 - 823.
- Nüesch, H.J., Kobler, E., Jenny, S., Säuberli, H., Deyhle, P. Perniziosa-Praeakanzerose (Langzeitkontrolle von 56 Fälle) // 10. Int. Congress of Gastroent.: Abstracts I. - Budapest, 1976. - P. 310.
- Pointner, R., Schwab, G., Königsrainer, A., Bodner, E., Schmid, K.W. Early cancer of the gastric remnant// Gut. - 1988. - Vol. 29, N 7. - P. 298 - 301.

- Reynolds, K.W., Johnson, A.G., Fox, B. Is intestinal metaplasia of the gastric mucosa a pre-malignant lesion? // Clin. Oncol. - 1975. - Vol. 1. - P. 101 - 109.
- Rotterdam, H. Contributions of gastrointestinal biopsy to an understanding of gastrointestinal disease // Amer. J. Gastroent. - 1983. - Vol. 78, N 3. - P. 140 - 148.
- Rösch, W. Contribution of gastroscopy to early diagnosis and treatment of gastric carcinoma // J. Cancer Res. Clin. Oncol. - 1979. - Vol. 93. - P. 1 - 5.
- Rösch, W., Stelzel, W. Assoziation Ulkus und Karzinom keine Rarität // Z. Gastroent. - 1982. - Vol. 20, N 12. - P. 752 - 756.
- Rätsep, V. Mao vähieelsed seisundid. - Tallinn: Valgus, 1976.
- Sakita, T., Oguro, Y., Takasu, G., Fukutomi, H., Miwa, T., Yoshimori, M. Observations on the healing of ulcerations in early gastric cancer: The life cycle of the malignant ulcer // Gastroent. - 1971. - Vol. 60, N 5. - P. 835 - 844.
- Sakita, T., Tani, N. Endoscopic diagnosis of early gastric cancer // Gastric precanceroses / Ed. by A.J. Figus, L. Simon. - Budapest: Akademiai Kiado, 1977. - P. 165 - 172.
- Salupere, V. Maohaavandi pahaloostumine // Nõukogude Eesti Tervishoid. - 1981. - Vol. 5. - P. 345 - 349.
- Si-Chun Ming. Cancer of the gastrointestinal tract: c. Gastric cancer diagnosis: Histogenesis and pre-malignant lesions // JAMA. - 1974. - Vol. 228, N 7. - P. 886 - 888.
- Singer, J.A., Mason, G.R. Gastric ulcer: The importance of follow-up care // Amer. J. Surg. - 1978. - Vol. 136. - P. 302 - 305.
- Sipponen, P. Intestinal metaplasia and gastric carcinoma // Ann. Clin. Res. 1981. - Vol. 13. - P. 139 - 143.
- Sipponen, P., Kekki, M., Haapakoski, J., Ihamäki, T., Siurala, M. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data // Int. J. Cancer. - 1985. - Vol. 35. - P. 173 - 177.

- Sipponen, P. Chronic atrophic gastritis, gastric dysplasia and the risk of gastric cancer // Magenkarzinom // Fortschritte in der Chirurgie 2 / Ed. by F.P. Gall, P. Hermanek, D. Hornig. - München, Bern, Wien, San Francisco: W. Zuckschwerdt Verlag, 1986. - P. 18 - 25.
- Siurala, M. Atrophic gastritis: a possible pre-cancerous condition // Neoplasma. - 1974. - Vol. 21, N 2. - P. 253.
- Siurala, M., Lehtola, J., Ihamäki, T. Atrophic gastritis and its sequelae: Results of 19 - 23 years follow-up examinations // Scand. J. Gastroent. - 1974. - Vol. 9. - P. 441 - 446.
- Siurala, M., Lehtola, J., Ihamäki, T., Varis, K., Isokoski, M., Kekki, M. Atrophic gastritis and gastric tumours // Acta hepato-gastroent. - 1974. - Vol. 21, N 2. - P. 168.
- Siurala, M., Kekki, M., Varis, K., Isokoski, M., Ihamäki, T., Lehtola, J. The possibility to improve the prognosis of gastric carcinoma // Med. Chir. Dig. - 1974. - Vol. 3, N 3. - P. 153 - 158.
- Skinner, J.M., Whitehead, R. Tumor markers in carcinoma and premalignant states of the stomach in humans // Eur. J. Cancer Oncol. - 1982. - Vol. 18, N 3. - P. 227 - 235.
- Spicer, S.S. Diamine methods for differentiating mucosubstances histochemically // J. Histochem. Cytochem. - 1965. - Vol. 13. - P. 211 - 234.
- Spiro, H.M. Clinical gastroenterology. - New York, Toronto, London, 1977.
- Stadelman, O., Miederer, S.E., Löffler, A., Müller, R., Käufer, C., Elster, K. So-called early gastric cancer and its detection. - Endoscopy. - 1973. - Vol. 5, N 2. - P. 70 - 76.
- Stewart, M.I. Ulcer-cancer of the stomach (carcinoma ex ulcere ventriculi). - Glasgow: Jackson, Son and Company, 1955.
- Stockbrügger, R.W., Menon, G.G., Beilby, J.O.W., Mason, R.R., Cotton, P.B. Gastroscopic screening in 80 patients with pernicious anaemia. - Gut. - 1983. - Vol. 24. - P. 1141 - 1147.
- Strickland, R.G., Mackay, M.R. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. - Amer. J. Dig. Dis. - 1973. - Vol. 18, N 5. - P. 426 - 440.

- Svendsen, J.H., Dahl, C., Svendsen, L.B., Christiansen, P.M. Gastric cancer risk in achlorhydric patients: A long-term follow-up study // *Scand. J. Gastroent.* - 1986. - Vol. 21, N 1. - P. 16 - 20.
- Teglbjaerg, P.S., Nielsen, H.O. "Small intestinal type" and "colonic type" intestinal metaplasia of the human stomach and their relationship to the histogenetic types of gastric adenocarcinoma // *Acta Path. Microbiol. Scand.* - 1978. - Vol. 86A (5). - P. 351 - 355.
- Testoni, P.A., Masci, E., Marchi, R., Guslandi, M., Ronchi, G., Tittobello, A. Gastric cancer in chronic atrophic gastritis. Associated gastric ulcer adds no further risk // *J. Clin. Gastroent.* - 1987. - Vol. 9, N 3. - P. 298 - 302.
- Thomas, C., Oehlert, W. Die Dysplasien der Magenschleimhaut // *Med. Welt.* - 1983. - Bd. 34, N 10. - S. 20 - 21.
- Ueno, K., Oshiba, S., Yamagata, S., Mochizuki, F., Kitagawa, M., Hisamichi, S. Histo-clinical classification and follow-up study of gastric polyp // *Tohoku J. Exp. Med.* - 1976. - Vol. 118 (suppl.). - P. 23 - 28.
- Viste, A., Opheim, R., Thunold, J., Eide, G.E., Bjornestad, E., Skarstein, A., Hartveit, F., Eide, T.J., Soreide, O. Risk of carcinoma following gastric operations for benign disease: A historical cohort study of 3470 patients // *Lancet.* - 1986. - Vol. 2, N 8505. - P. 502 - 505.
- Wada, T., Jachi, A., Akahonai, J., Maeda, S. Gastric cancer and atrophic gastritis with intestinal metaplasia from the viewpoint of local immune responses in the gastric mucosa // *Ital. J. Gastroent.* - 1981. - Vol. 13. - P. 89 - 93.
- Walker, I.R., Strickland, R.G., Ungar, B., Mackay, I.R. Simple atrophic gastritis and gastric carcinoma // *Gut.* - 1971. - Vol. 12, N 11. - P. 906 - 911.
- Wright, J.P., Kahanovitz, C., Marks, I.N. Gastric ulceration - a follow-up study // *S. Afr. Med. J.* - 1981. - Vol. 60, N 16. - P. 611 - 612.
- Xu Cai-pu, Liu Wei-wen. Follow-up observations on chronic gastritis, intestinal metaplasia and dysplasia // *Chin. Med. J.* - 1985. - Vol. 98, N 5. - P. 347 - 348.

- Zamcheck, N., Kupchik, H.Z. Summary of clinical use and limitations of the CEA assay and some methodological considerations // Manual of clinical immunology / Ed. by N.R. Rose, H. Friedman. - Washington, 1976. - P. 753 - 764.
- Zamcheck, N. CEA in diagnosis, prognosis, detection of recurrence, and evaluation of therapy of colorectal cancer // Clinical application of carcinoembryonic antigen assay: Excerpta Medica. - Amsterdam-Oxford, 1978. - P. 64 - 79.
- Авербах А.М. Клинико-морфологическая характеристика фоновых заболеваний при раке желудка I стадии // Вопр. онкол., 1985. - № 7. - С. 42 - 47.
- Аруин Л.И., Цодиков Г.В., Смотров И.А., Городинская В.С., Васильев Ю.В. Ранний рак желудка и диагностика его с помощью прицельной гистобиопсии // Арх. пат. - 1974. - № 7. - С. 28 - 34.
- Аруин Л.И., Николаев Н.О., Егоров Ю.В. О патоморфологии и некоторых вопросах морфогенеза малигнизированных язв желудка // Актуальные вопр. гастроэнтерологии: Сб. тр. - М., 1971. - Вып. 10, т. 1. - С. 112 - 118.
- Вальдя У.Я. Частота и особенности хронического гастрита у кровных родственников больных хроническим гастритом и раком желудка: Дисс... канд. мед. наук. - Тарту, 1979.
- Виллако К.П. Хронический гастрит, пернициозная анемия и рак желудка // Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1985. - Вып. 708. - С. 35 - 40.
- Жданов В.С., Кодрян А.А. Дисплазия эпителия слизистой оболочки желудка // Арх. пат. - 1982. - № 5. - С. 86 - 90.
- Кутсар Т.Х., Салупере В.П. Ранний рак желудка на материале гастроэнтерологического отделения Тартуской клинической больницы // Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1985. - Вып. 708. - С. 55 - 58.
- Майоров В.М. Длительно не заживающие язвы желудка // Тер. арх. - 1985. - № 2. - С. 43 - 47.
- Майоров В.М., Степанян Б.Г. Особенности лечения длительно не заживающих язв желудка // Клин. мед. - 1989. - № 3. - С. 118 - 121.
- Мансуров Х.Х., Кан Ч. Пятилетнее диспансерное наблюдение за больными с предраковыми заболеваниями желудка // Тер. арх. - 1979. - № 1. - С. 65 - 68.

- Мельников Н.А., Матвеев Н.К. Малигнизированные язвы привратника // Вопр. онкол. - 1983. - № 8. - С. 28 - 32.
- Напалков Н.П., Мерабишвили В.М., Церковный Г.Ф., Преображенская М.Н. Злокачественные новообразования в СССР в 1979 г. (анализ основных показателей) // Вопр. онкол. - 1981. - № 11. - С. 3 - 27.
- Нейштадт Э.Л., Иванов А.Д., Тихонов В.И. Морфологические критерии риска рака желудка у больных гастритом // Вопр. онкол. - 1987. - № 9. - С. 38 - 42.
- Оота К. Роль язвы желудка в возникновении рака желудка в Японии (гистопатологическое исследование на материале 3000 гастроэктомий) // VIII Международный противораковый конгресс: Труды. - М.-Л., 1963. - Т. 5. - С. 155 - 156.
- Пайкова Л.В. Рак желудка на почве хронической язвы (вопросы гистологии и гистогенеза) // Арх. патол. - 1982. - № 9. - С. 13 - 19.
- Пеэтс Э.Э., Уйбо Р.М., Калликорм А.П., Цильмер К.Я. Раково-эмбриональный антиген при предраковых болезнях желудка // Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1985. - Вып. 708. - С. 85 - 90.
- Поддубный Б.К., Нечипай А.М., Роттенберг В.И., Кувшинов Ю.П., Ефимов О.Н., Чистякова О.В. Эпителиальная дисплазия и рак желудка // Сов. мед. - 1989. - № 3. - С. 34 - 39.
- Салупере В.П. О морфологических изменениях слизистой оболочки культи резецированного желудка по данным гастробиопсии и их связь с клиникой: Дисс. ... канд. мед. наук. - Тарту, 1963.
- Салупере В.П., Маароос Х.Г., Михклисаар М.М., Кутсар Т.Х., Реммель Х.А. К проблеме раннего распознавания рака желудка // Клини. мед. - 1976. - № 2. - С. 85 - 88.
- Салупере В.П., Уйбо Р.М., Калликорм А.П., Салупере Р.Б. Раково-эмбриональный антиген и альфа-фетопrotein при некоторых предраковых заболеваниях желудка и печени // Клини. мед. - 1980. - № 3. - С. 53 - 56.
- Салупере В.П., Предраковые болезни желудка: всегда ли они являются предраковыми? // Вопр. практ. гастроэнтерологии. - Таллинн, 1985. - Вып. 4. - С. 19 - 22.

Салупере Р.В. Распространенность и особенности хронического гастрита при инсулинзависимом сахарном диабете: Дисс. ... канд. мед. наук. - Тарту, 1986.

Самсонов В.А. Клиническая патоморфология осложнений язвенной болезни. - Петрозаводск, 1966.

Самсонов В.А. Язвенная болезнь. Новые материалы к патоморфологии осложненных ее форм. - Петрозаводск, 1975.

Чернобровый Н.П., Козак И.А., Шаталюк Б.П., Сарнацкий В.М., Тоцкий Н.Я., Лысый А.С., Алексейчук И.Ф., Ониксимов Б.С. Особенности течения и распознавание малигнизирующихся язв желудка // Врач. дело. - 1988. - № 11. - С. 14 - 16.

Оглавление

1. Частота и достоверность диагностики рака желудка	3
2. Стоимость диагностики рака желудка	4
3. Роль тестов выявления (скрининг-тестов) для диагностики рака желудка	5
4. Предраковые заболевания желудка	11
4.1. Хронический гастрит как предраковое заболевание	12
4.1.1. Хронический атрофический (са- мостоятельный) гастрит	12
4.1.2. Хронический гастрит при пер- нициозной анемии	14
4.1.3. Хронический гастрит культи желудка	15
4.2. Полипоз желудка как предраковое за- болевание	17
4.3. Язва желудка как предраковое заболе- вание	19
5. Предраковые изменения слизистой оболочки желудка	27
6. Клиническая концепция предракового харак- терв болезней желудка	34
Литература	41